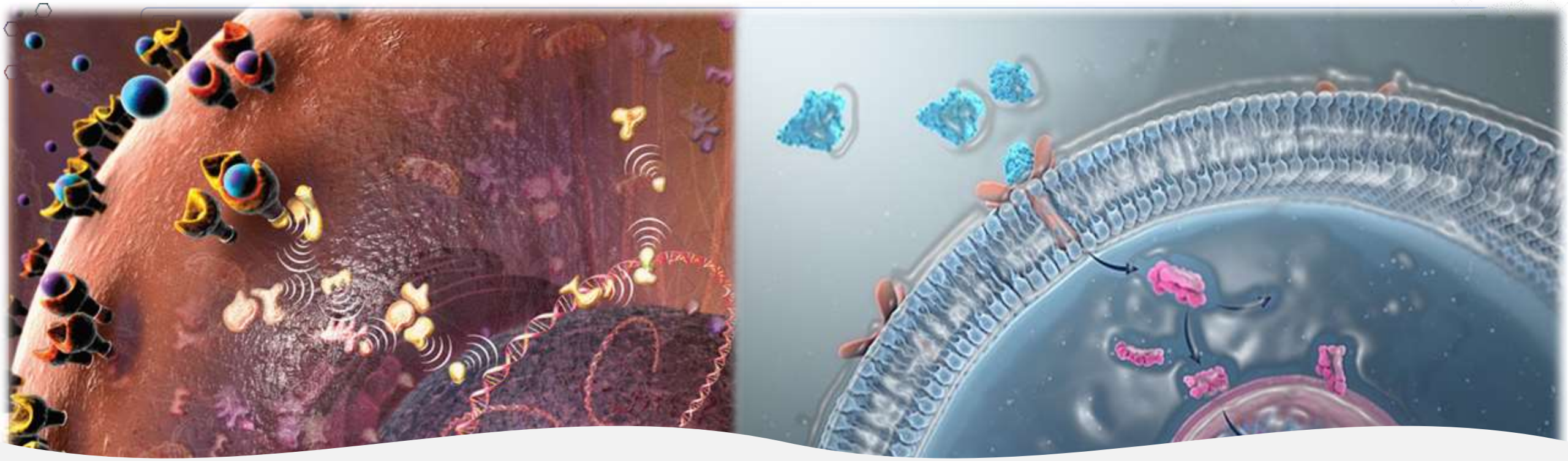


Généralités
sur

Les hormones

Introduction

Il n'existe pas de **cellule** qui peut fonctionner sans communiquer avec les cellules voisines.

Il n'existe pas d'**organe** qui peut fonctionner sans communiquer avec les autres organes.

La communication cellulaire

=

La vie pour l'homme

Introduction

1. Notions de base de la signalisation cellulaire
2. Signalisation Inter Cellulaire
3. Messagers Chimiques
4. Hormones
5. Signalisation intracellulaire
6. Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire
7. Voies de Signalisation
8. Voies de Signalisation et Pathologie

Conclusion

1 Notions de base de la signalisation cellulaire

1. Signalisation cellulaire : Pourquoi, quand et où ?
2. Qu'est ce qu'une signalisation cellulaire ?
3. Pourquoi signalisation inter et intra cellulaire ?
4. Signalisation intercellulaire est primordiale, pourquoi ?

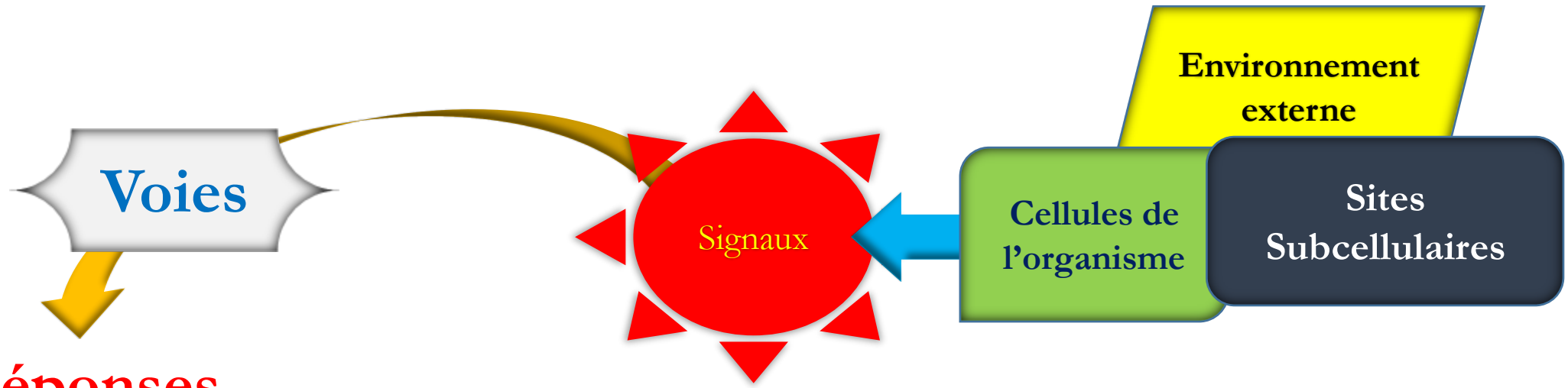
2 Signalisation Inter Cellulaire

1. Rôles
2. Outils
   1. Messagers extracellulaires
   2. Interaction cellule-cellule via les Jonctions Lacunaires
   3. Interaction cellule-cellule via molécules d'adhésions
   4. Signalisation Electrique
3. Comment elle débute et comment s'achève ?
4. Régulation

1 Notions de base de la signalisation cellulaire

1 Signalisation cellulaire : Pourquoi, quand et où ?

Une **caractéristique commune** à tous les organismes est la capacité **dynamique** de **coordonner constamment** ses activités avec les changements environnementaux.



1 Notions de base de la signalisation cellulaire

1 Signalisation cellulaire : Pourquoi, quand et où ?

Organismes multicellulaire

- Formation
- Maintien

La régulation coordonnée

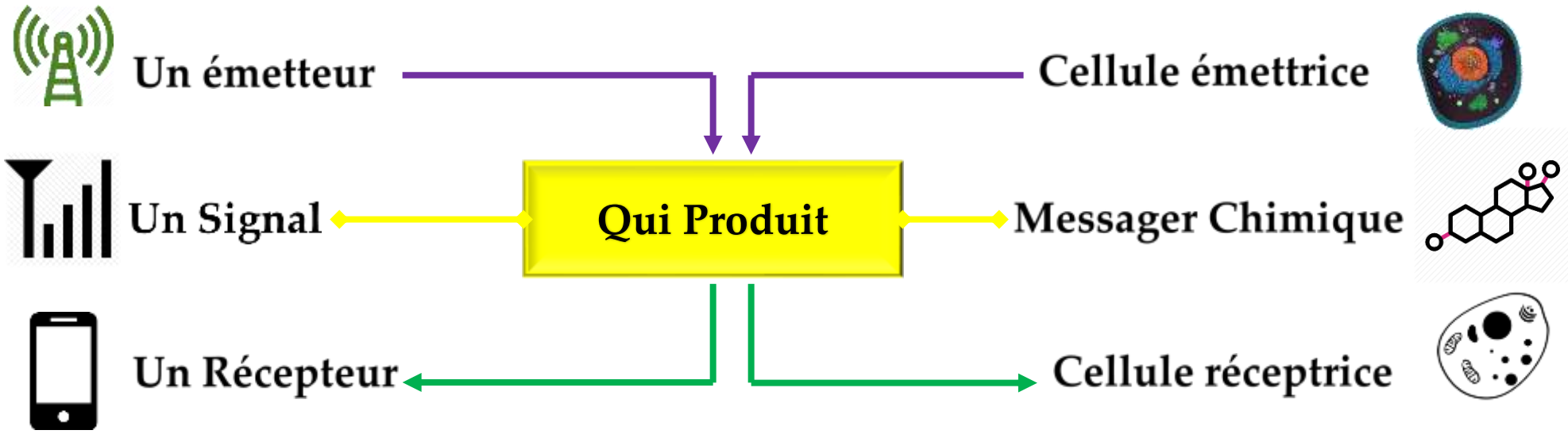
- Morphologie des cellules
- Emplacement des cellules
- Nombre de cellules
- Expression de fonctions différenciées

1 Notions de base de la signalisation cellulaire

2 Qu'est ce qu'une signalisation cellulaire ?

signalisation cellulaire = Communication

Toute communication comprend :

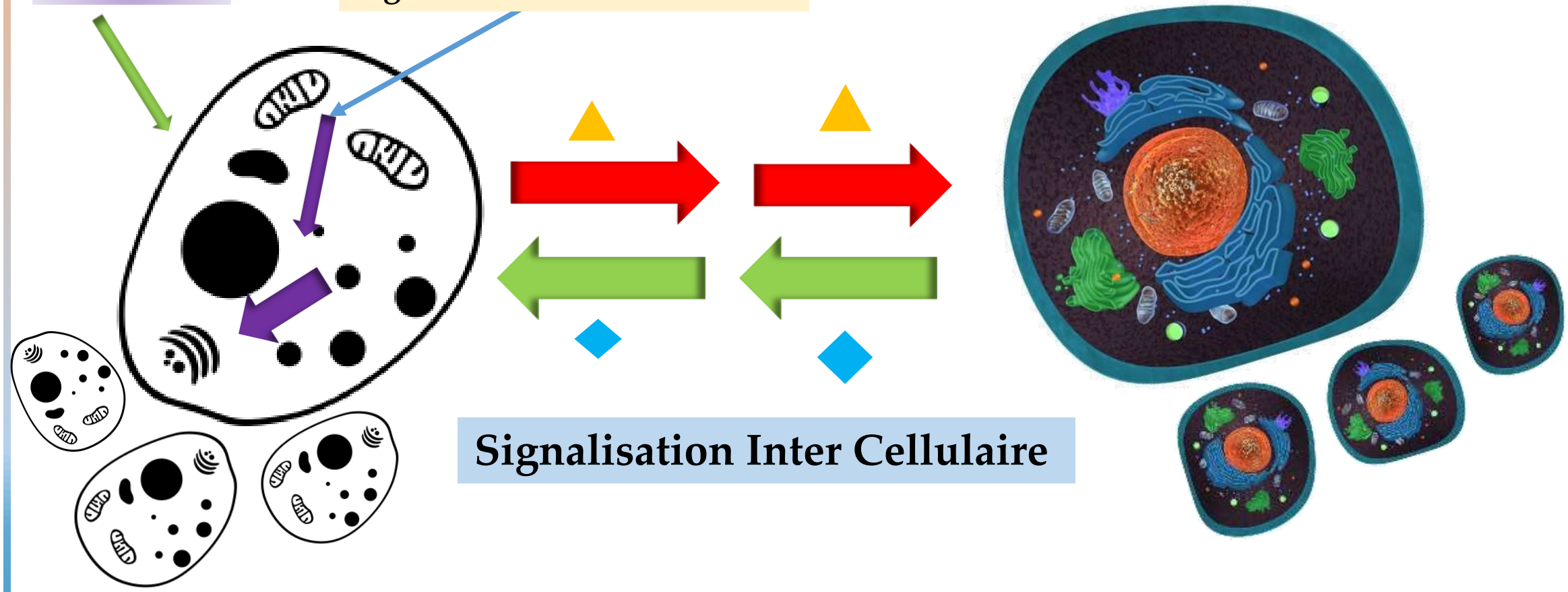


1 Notions de base de la signalisation cellulaire

2 Qu'est ce qu'une signalisation cellulaire ?

Nutriments

Signalisation Intra Cellulaire



Signalisation Inter Cellulaire

1 Notions de base de la signalisation cellulaire

3 Pourquoi signalisation inter et intra cellulaire ?

Signalisation Intra Cellulaire

Communication entre Les organites d'une même Cellule.

Chaînes de signalisation **dans la cellule**, répondant aux **stimuli extracellulaires** et intracellulaires.

Signalisation Inter Cellulaire

Communication entre les cellules.

La principale méthode de communication intercellulaire utilise des **substances messagères** qui sont sécrétées par des **cellules productrices** de signaux

Méthode de communication des Messagers

1 Notions de base de la signalisation cellulaire

3 Pourquoi signalisation inter et intra cellulaire ?

Signalisation Intra Cellulaire

Signalisation Inter Cellulaire

Toutes les cellules produisent et reçoivent des signaux multiples et variés.

Les signaux extracellulaires sont **traduits** en chaînes de signalisation intracellulaires qui contrôlent de nombreuses activités biochimiques d'une cellule et peuvent également déclencher la formation de signaux extracellulaires supplémentaires.

1 Notions de base de la signalisation cellulaire

4 Signalisation intercellulaire est primordiale, pourquoi ?

Signalisation Intra Cellulaire

Signalisation Inter Cellulaire

La base de la coordination des fonctions physiologiques au sein d'un organisme multicellulaire est la **signalisation intercellulaire** (ou communication intercellulaire), qui permet à une seule cellule d'influencer le comportement de d'autres cellules d'une manière spécifique.

2 Signalisation Inter Cellulaire

1 Rôles

La transduction du signal intercellulaire **influence** presque toutes les réactions physiologiques.

Contrôles

- Flux métaboliques
- Division cellulaire
- Croissance
- Différenciation
- Développement

Processus

Stimuli externes → Information sensorielle

2 Signalisation Inter Cellulaire

2 Outils

Interaction cellule - cellule

Selon le signal

01 Messagers extracellulaires

Distance

03 Molécules d'adhésions

02 Jonctions Lacunaires

Selon le signal

04 Signalisation Electrique

2 Signalisation Inter Cellulaire

2 Outils

1 Messagers extracellulaires

Les cellules envoient des signaux sous forme de molécules messagères spécifiques que la cellule cible traduit en réaction biochimique.

Les cellules de signalisation peuvent simultanément influencer de nombreuses cellules par des molécules messagères afin de permettre une réaction temporellement coordonnée dans un organisme.

2 Signalisation Inter Cellulaire

2 Outils

1 Messagers extracellulaires

Messagers extracellulaires

01

Communication

1 Voie Nerveuse

2 Voie Humorale

3 Voie Locale

2 Signalisation Inter Cellulaire

2 Outils

1 Messagers extracellulaires

	Cellule émettrice	Messager Chimique	Cellule réceptrice
1 Voie Nerveuse — Transmission Synaptique	Neurone	Neurotransmetteurs	Neurone : C . Musculaire / C . Sécrétrice
2 Voie Humorale (Sang) — Transmission endocrine	Cellule Glandulaire	Hormones	Cellules différenciées
Transmission Neuroendocrine	Neurone	Neurohormones	Cellules différenciées
3 Voie Locale — Transmission Paracrine	Cellule	Médiateurs locaux	Autres Cellule
Transmission Autocrine	Cellule	Médiateurs locaux	Même Cellule

2 Signalisation Inter Cellulaire

2 Outils

1 Messagers extracellulaires

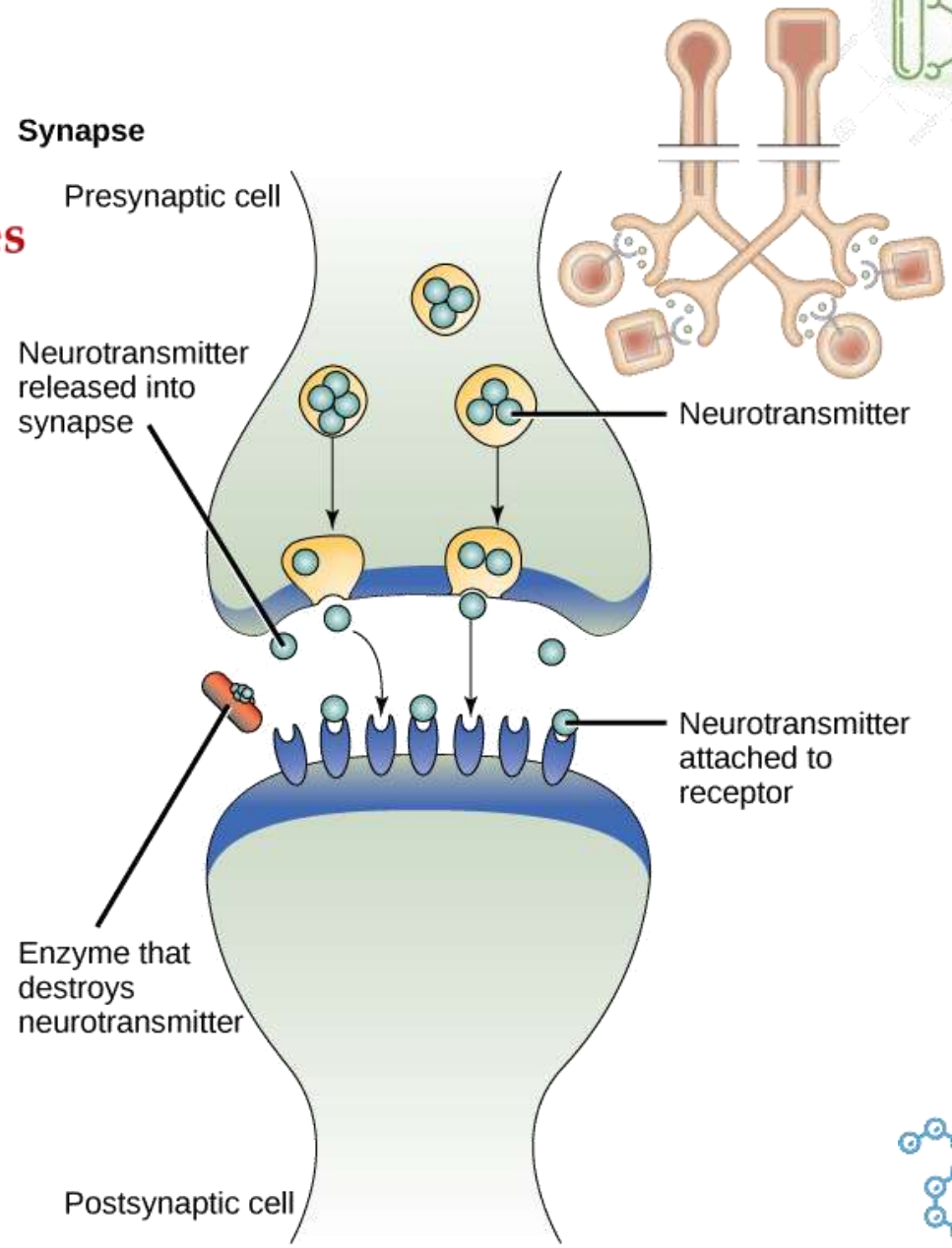
Voie Nerveuse

La signalisation (transmission) synaptique, dans laquelle les cellules nerveuses transmettent des signaux.

Synapse

Jonction entre deux cellules

Neurotransmetteurs



2 Signalisation Inter Cellulaire

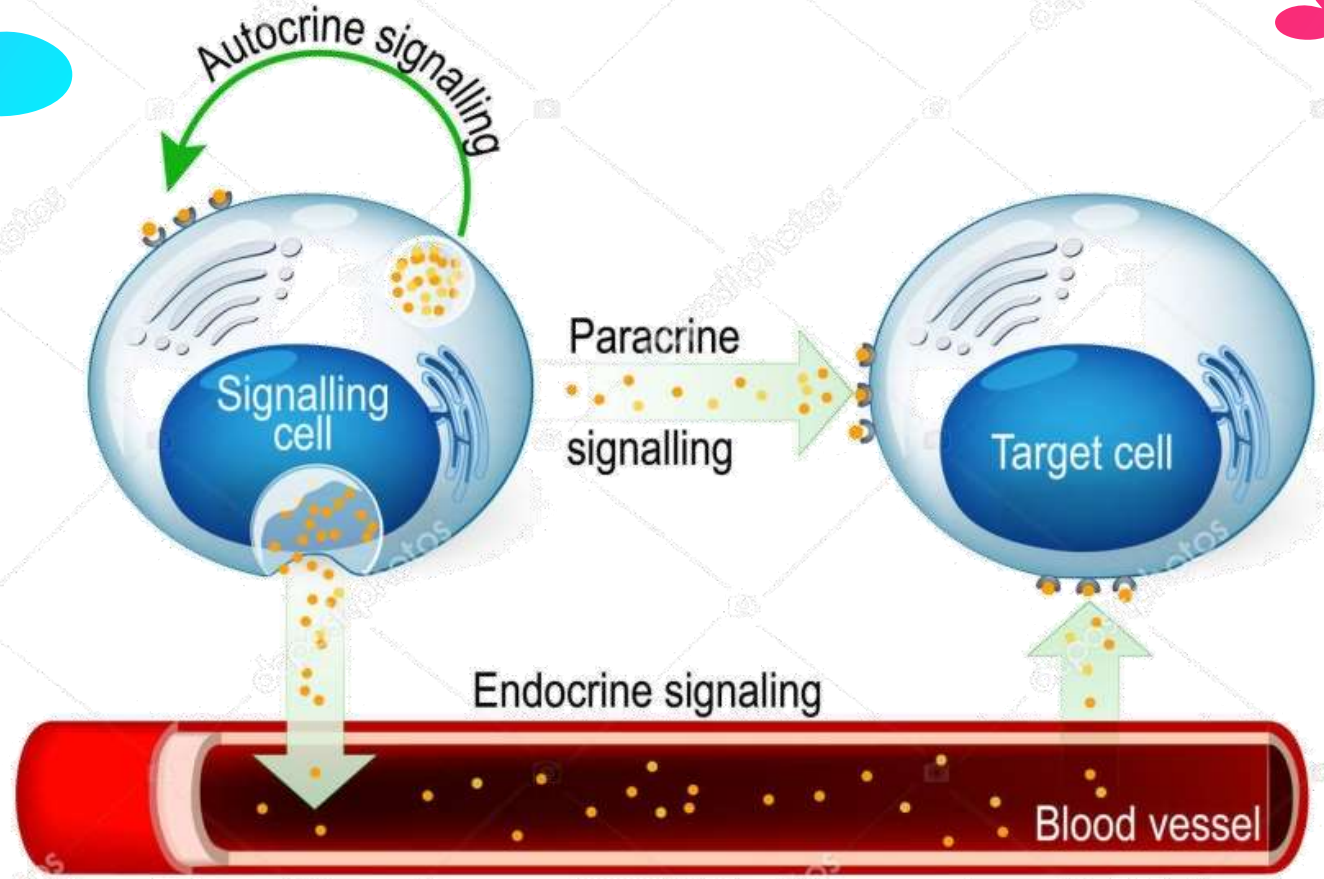
2 Outils

1 Messagers extracellulaires

Voie Humorale

Sang

Voie Locale



Signalisation Endocrine

Signalisation Paracrine

Signalisation Autocrine

2 Signalisation Inter Cellulaire

2 Outils

1 Messagers extracellulaires

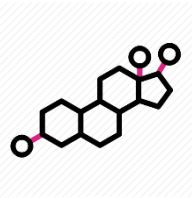
Voie Humorale

Transmission endocrinienne

Longues distances

Cellule émettrice

Messager Chimique



Hormone

Cellule réceptrice

Sang

2 Signalisation Inter Cellulaire

2 Outils

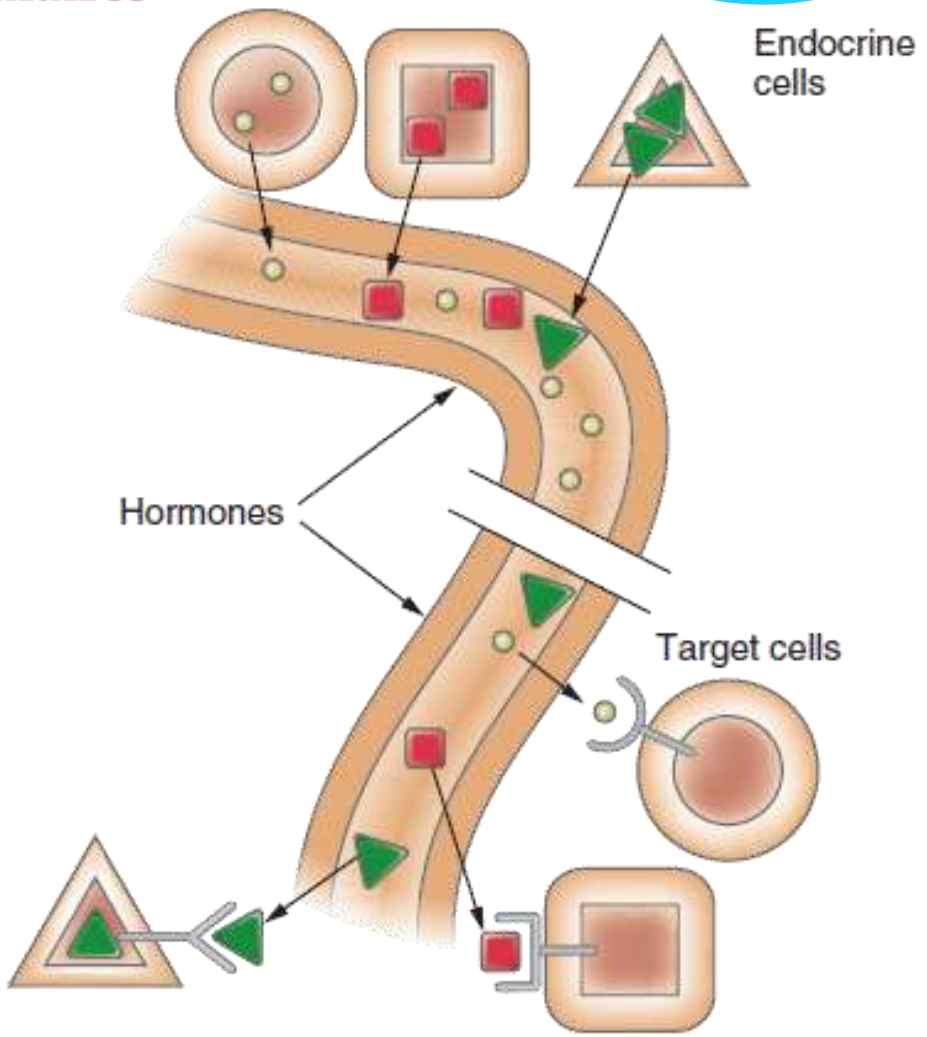
1 Messagers extracellulaires

Transmission endocrinienne

Le messager (Hormone) est synthétisée dans des cellules spécifiques de signalisation (ou endocrinienne) et exportée via l'exocytose dans le milieu extracellulaire (le sang).

Sang

Voie Humorale



2 Signalisation Inter Cellulaire

2 Outils

1 Messagers extracellulaires

Voie Humorale

Transmission endocrinienne

Les signaux sont produits par des cellules spécialisées et libérés dans la circulation sanguine, qui les transporte vers des cellules cibles dans des parties éloignées du corps.

2 Signalisation Inter Cellulaire

2 Outils

1 Messagers extracellulaires

Voie Humorale

Transmission Neuroendocrinienne

Longues distances

Cellule Nerveuse

Messager Chimique

Neurohormone

Cellule réceptrice

Sang

2 Signalisation Inter Cellulaire

2 Outils

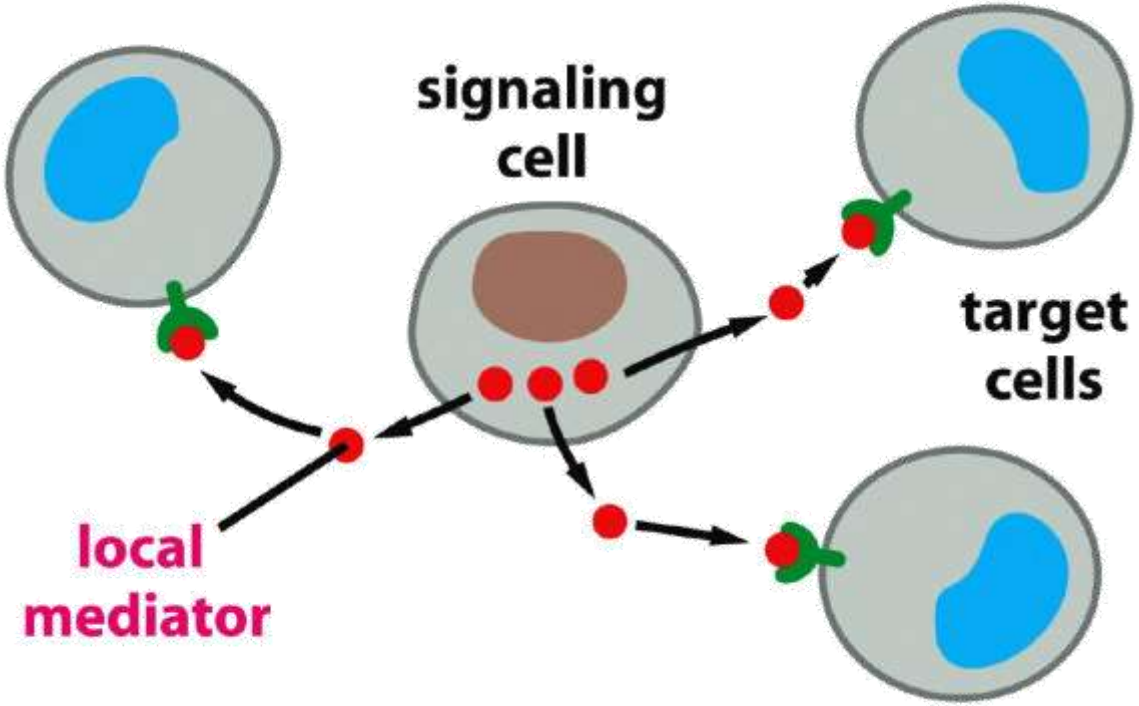
1 Messagers extracellulaires

Voie Locale

Signalisation Paracrine

L'hormone atteint les cellules cibles par diffusion passive.

La cellule productrice doit se trouver à proximité des cellules réceptrices pour ce type de communication.



La signalisation est plutôt locale

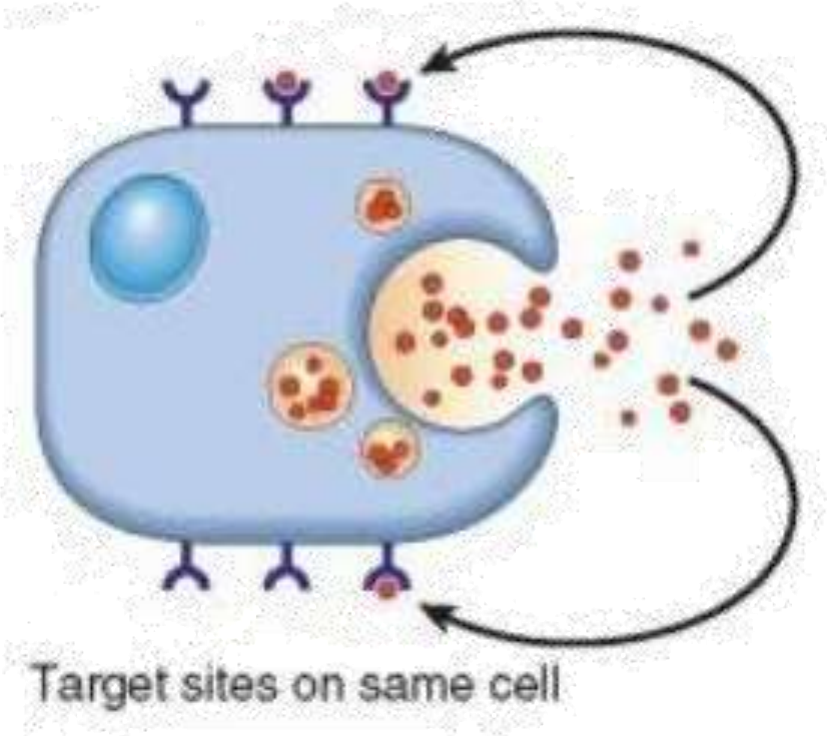
2 Signalisation Inter Cellulaire
2 Outils
1 Messagers extracellulaires

Voie Locale

Signalisation Autocrine

Dans la signalisation autocrine, les cellules du même type communiquent entre elles.

L'hormone produite par la cellule de signalisation affecte une cellule du même type en se liant aux récepteurs de ces cellules, ce qui déclenche une cascade de signaux intracellulaires.



2 Signalisation Inter Cellulaire

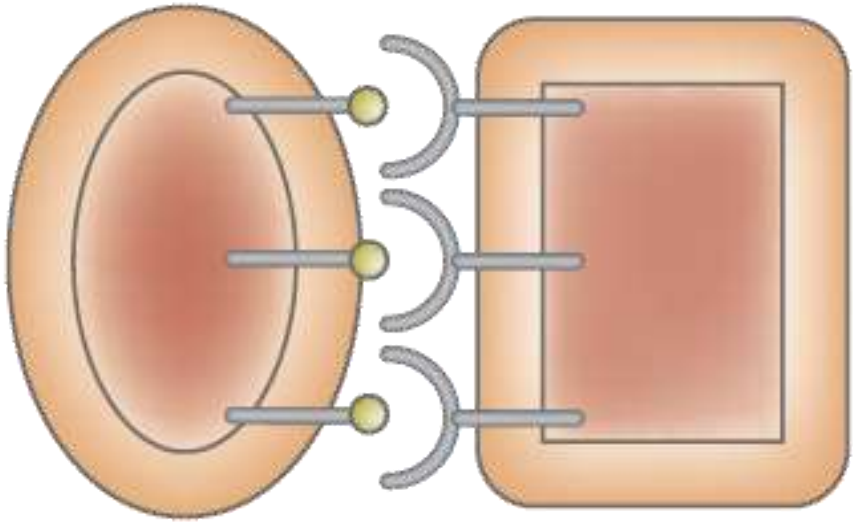
2 Outils

2 Interaction cellule-cellule via les Jonctions Lacunaires

02

Jonctions Lacunaires

La communication entre les cellules limitrophes est possible par contact direct sous la forme de



« Jonctions de trous ».

Les carrefours sont des canaux qui relient deux cellules voisines pour permettre un échange direct de métabolites et de molécules de signalisation entre les cellules.

2 Signalisation Inter Cellulaire

2 Outils

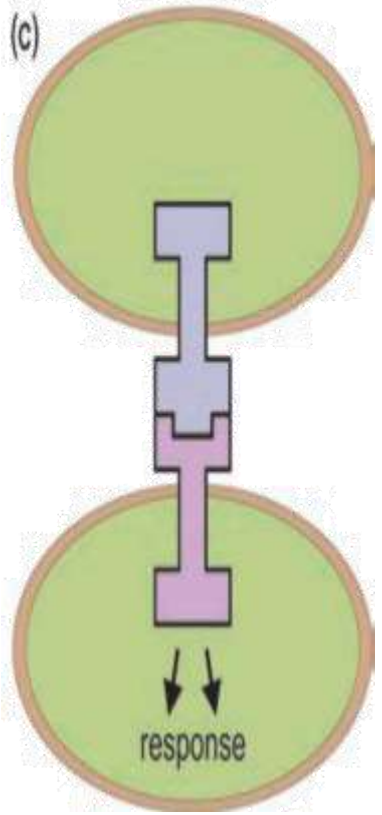
3 Interaction cellule-cellule via molécules d'adhésions

03

Molécules d'adhésions

Communication directe entre les cellules à l'aide de protéines de surface.

Dans ce processus, une protéine de surface cellulaire d'une cellule lie une protéine complémentaire spécifique à une autre cellule.



2 Signalisation Inter Cellulaire

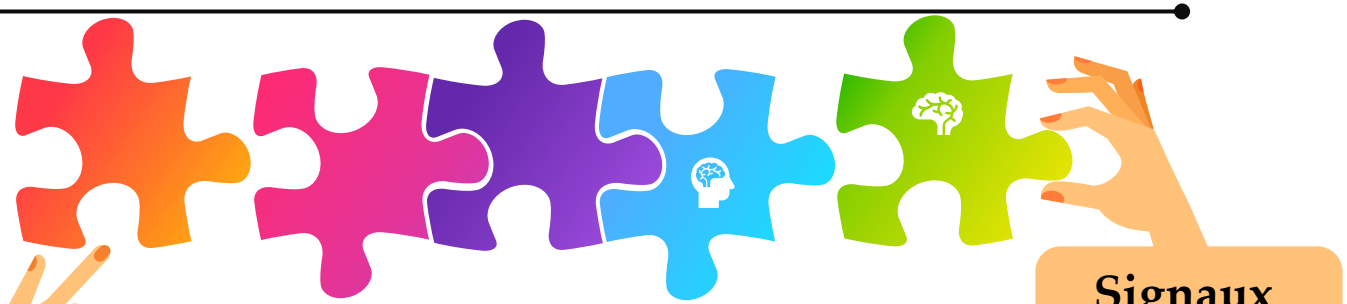
2 Outils

4 Signalisation Electrique

04 Signalisation Electrique

La conduction des impulsions électriques par les cellules nerveuses est basée sur les changements dans le potentiel de la membrane.

La cellule nerveuse utilise ces changements pour communiquer avec d'autres cellules à des terminaisons nerveuses spécialisées, les synapses.

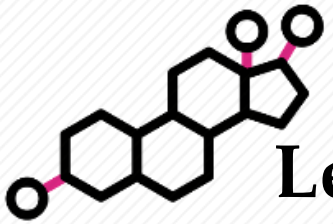


Signaux électriques

Signaux Chimiques

2 Signalisation Inter Cellulaire

3 Comment elle débute et comment s'achève ?



Les signaux sont produits dans des cellules spécialisées.

Comment et Quand ?

La fonction de production de signaux de ces cellules est elle-même régulée, de sorte que le signal n'est produit que sur un stimulus particulier.

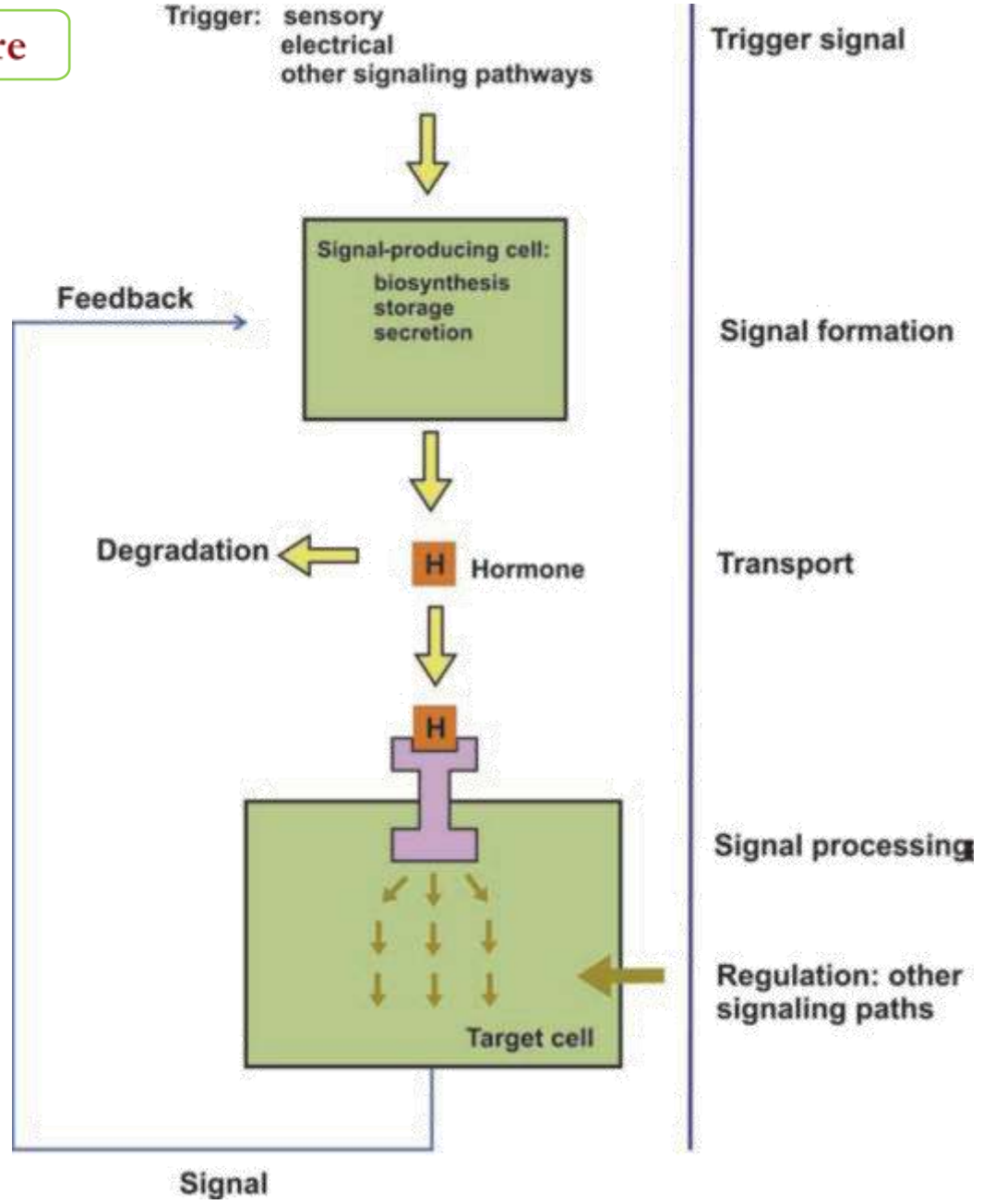
De cette façon, les voies de signalisation peuvent être couplées entre elles et coordonnées.

2 Signalisation Inter Cellulaire

3 Comment elle débute et comment s'achève ?

Étapes de la signalisation intercellulaire

1. Le signal de déclenchement induit la libération du messager stocké ou stimule sa biosynthèse
2. Transport vers la cellule cible
3. Réception du signal par la cellule cible
4. Conversion du signal en cascade de signal intracellulaire dans la cellule cible.



2 Signalisation Inter Cellulaire

3 Comment elle débute et comment s'achève ?

Transport du signal vers la cellule cible

Messager Chimique

Distances

Proche

Diffusion

Jonctions Lacunaires

Molécules d'adhésions

Messagers extracellulaires

Voie Nerveuse

Voie Locale

Longue

Circulation

Transport

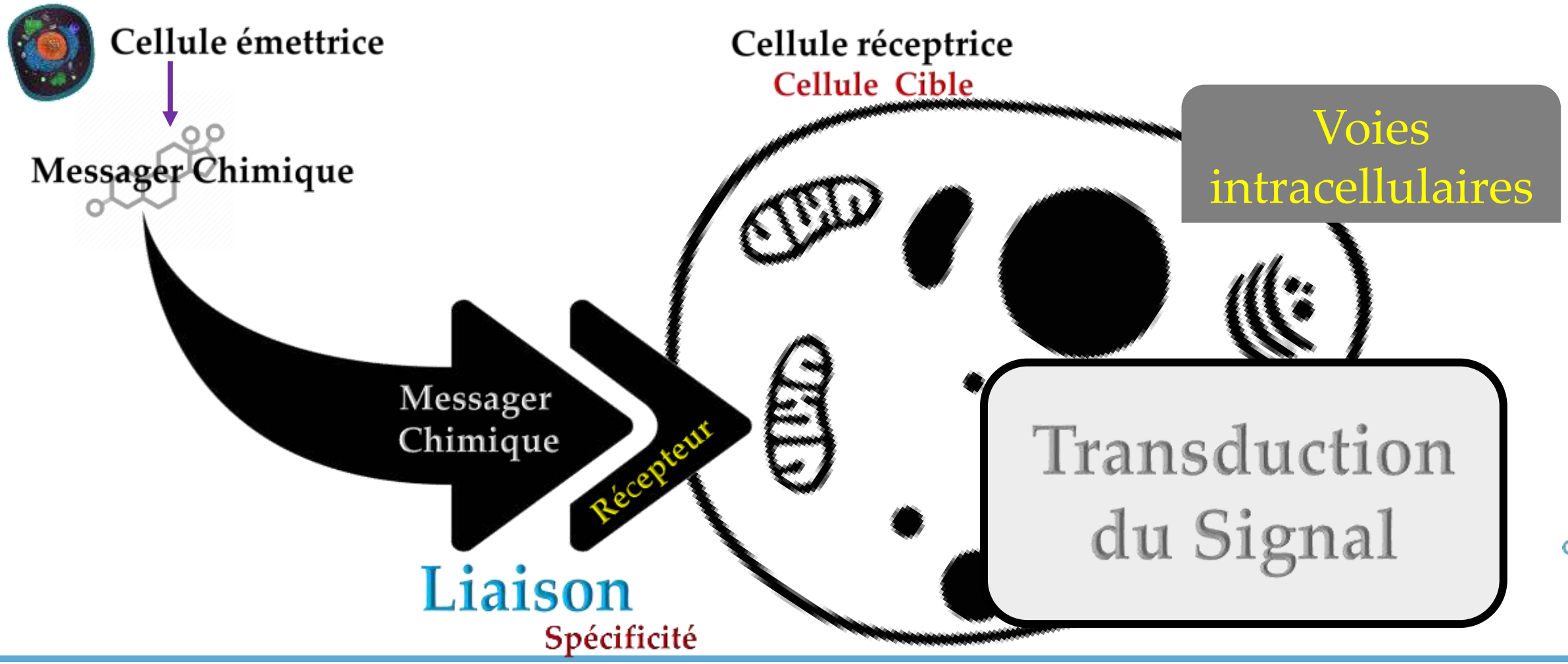
Messagers extracellulaires

Voie Humorale

2 Signalisation Inter Cellulaire

3 Comment elle débute et comment s'achève ?

Enregistrement du signal dans la cellule cible



Signalisation Inter Cellulaire

3 Comment elle débute et comment s'achève ?

Stimulation → **Glande endocrine**

↓ **Sécrétion de l'hormone**

Augmentation de la concentration plasmatique de l'hormone (10^{-12} - 10^{-9} moles/l)

Diffusion
Transport sanguin

Métabolisme
Elimination ($T_{1/2}$)

↓ **Liaison au(x) récepteur(s) spécifique(s) de l'hormone**

↓ **Cellules cibles**

Internalisation
Dégradation → **Arrêt du signal**

↓ **Réponse physiologique**

2 Signalisation Inter Cellulaire

4 Régulation

La signalisation intercellulaire (endocrine, Neuroendocrine) est principalement régulée par :

- **Signaux de déclenchement externes**
- **Boucles de rétrocontrôle**
- **Dégradation**
- **Modification**

Signaux

- **Quantité de récepteurs**
- **Activité du récepteur.**

2 Signalisation Inter Cellulaire

4 Régulation

Cellule émettrice

Biosynthèse de l'hormone

Enzymes

Stockage et sécrétion de l'hormone

Messager Chimique

Hormone

Dégradation et modification

Transport de l'hormone

La quantité, la spécificité et l'activité des récepteurs

Réception du signal

Cellule réceptrice

3 Messagers Chimiques

Généralités

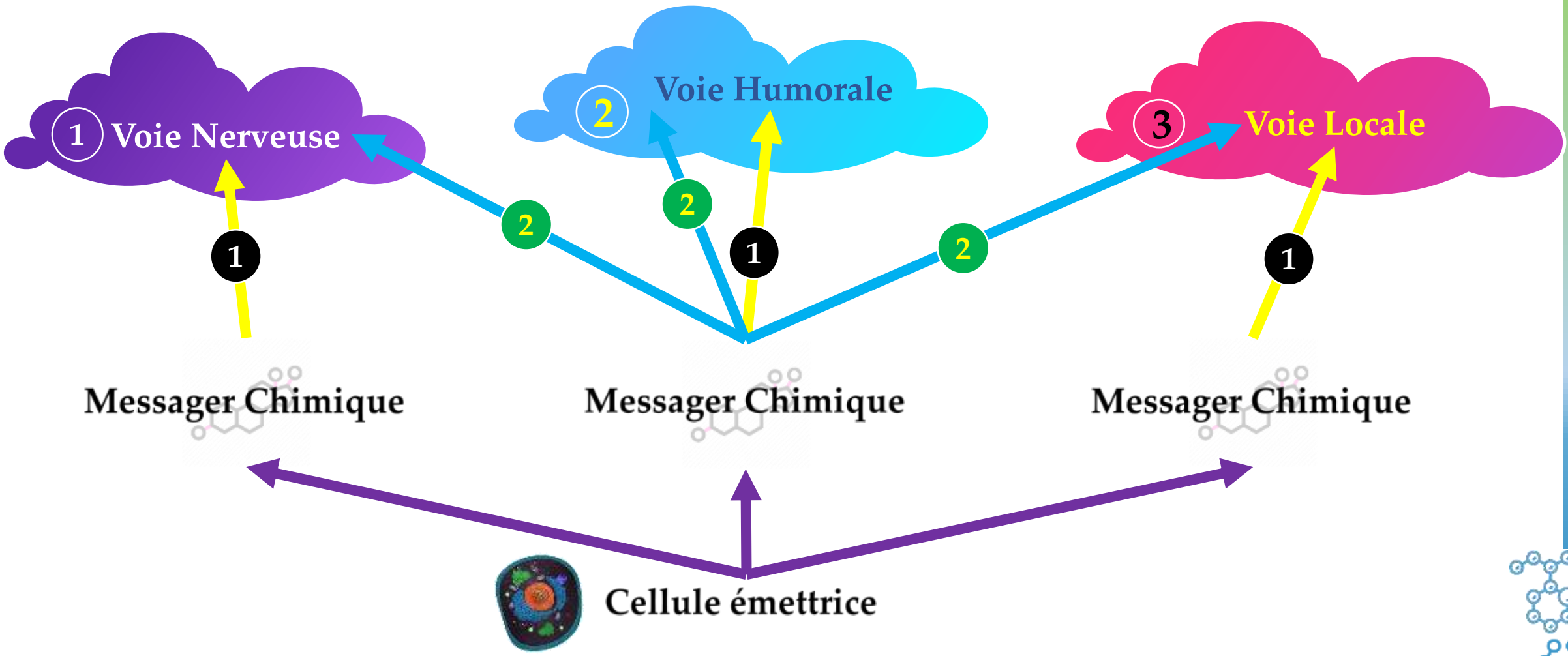
1. Types
2. Hormones et/ou Neurotransmetteurs ?
3. Neurohormones
4. Cytokines
5. Facteurs de croissance

4 Hormones

1. Définition
2. Propriétés
3. Classification
4. Sécrétion Hormonale
5. Destinées des hormones
6. Les mécanismes régulateurs du fonctionnement endocrinien

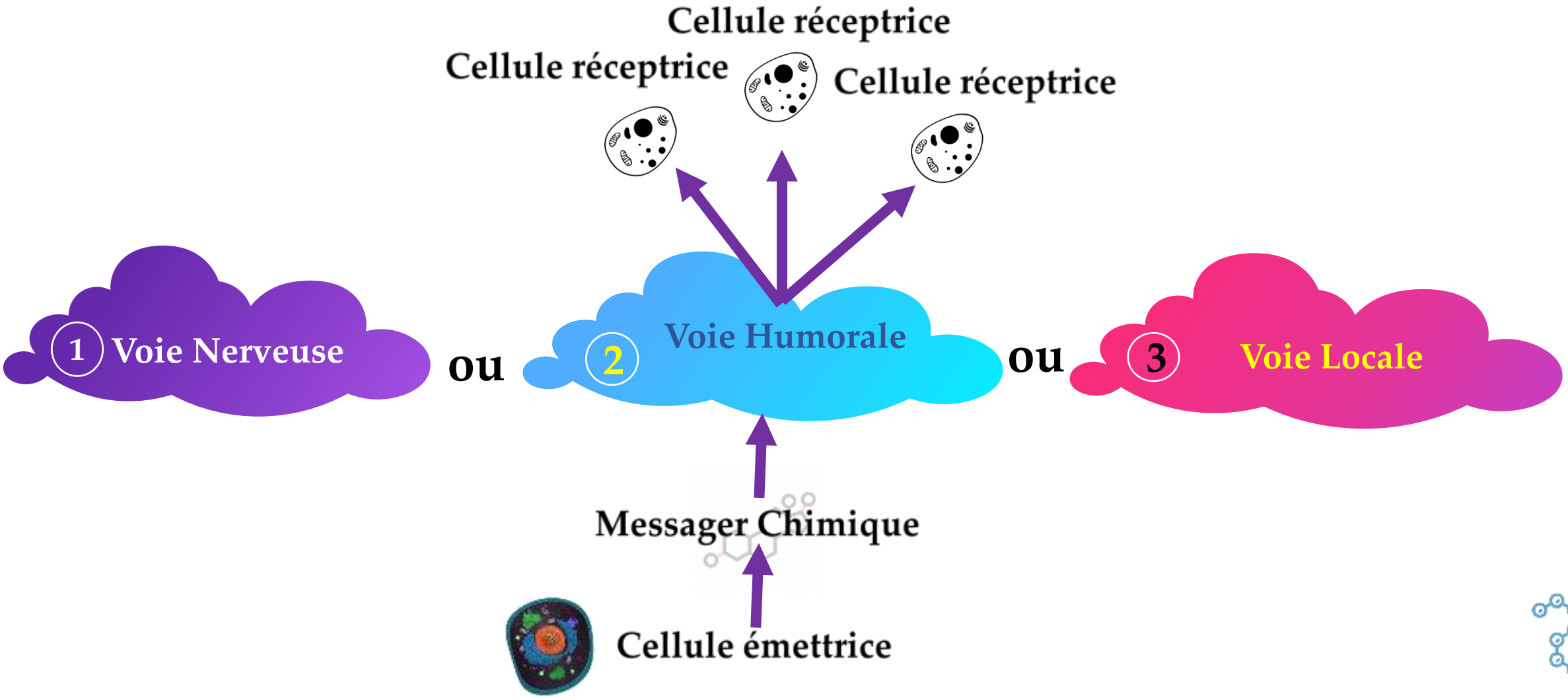
3 Messagers Chimiques

Cas des Messagers extracellulaires



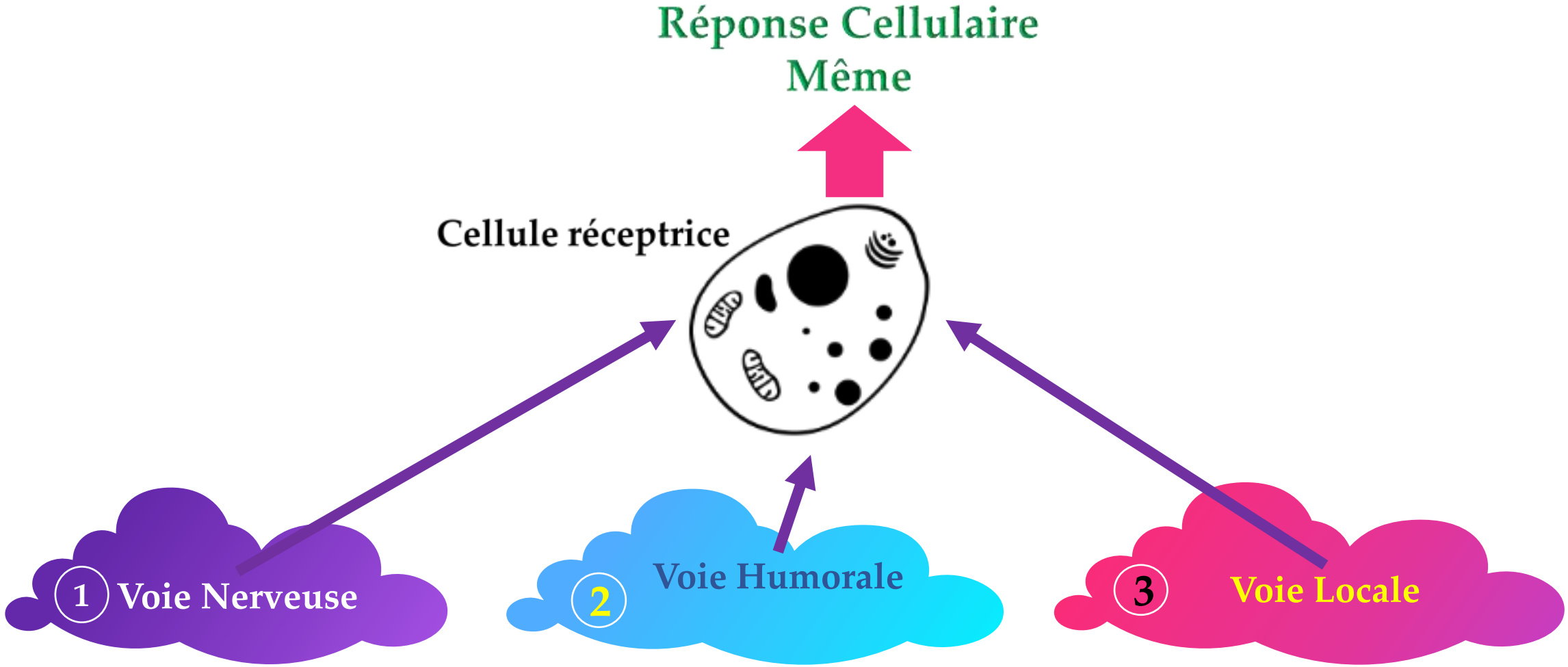
3 Messagers Chimiques

Cas des Messagers extracellulaires



3 Messagers Chimiques

Cas des Messagers extracellulaires



3 Messagers Chimiques

1 Types

	Cellule émettrice	Messager Chimique	Cellule réceptrice
1 Voie Nerveuse — Transmission Synaptique	Neurone	Neurotransmetteurs	Neurone / C . Musculaire / C . Sécrétrice
2 Voie Humorale — Transmission endocrine	Cellule Glandulaire	Hormones	Cellules différenciées
2 Voie Humorale — Transmission Neuroendocrine (Sang)	Neurone	Neurohormones	Cellules différenciées
3 Voie Locale — Transmission Paracrine	Cellule	Médiateurs locaux	Autres Cellule
3 Voie Locale — Transmission Autocrine	Cellule	Médiateurs locaux	Même Cellule

3 Messagers Chimiques

1 Types

Les signaux intercellulaires se produisent par la médiation de messagers chimiques extracellulaires appelés selon le mode de communication cellulaire :

- **Hormones**
  - Neurohormones
- **Neurotransmetteurs**
  - Médiateurs locaux

3 Messagers Chimiques

2 Hormones et/où Neurotransmetteurs ?

La principale différence entre les hormones et les neurotransmetteurs

Hormones

Sont produites dans les glandes endocrines et sont libérées dans la circulation sanguine où ils trouvent leurs cibles d'action à une certaine distance de son origine.

Neurotransmetteurs

Sont libérés dans l'espace synaptique par la terminaison d'une cellule nerveuse présynaptique stimulée, transmettre un signal nerveux à la cellule nerveuse postsynaptique voisine.

3 Messagers Chimiques

3 Neurohormones

Une Neurohormone est un messager chimique produit par un neurone et qui agit comme une hormone.

Elle est créée et libérée exactement comme un neurotransmetteur, mais là où le neurotransmetteur agit sur un neurone à une distance très réduite (la synapse), la Neurohormone ***agit à distance****, comme une hormone, sur l'ensemble des cellules pouvant être affectées.*

3 Messagers Chimiques

4 Cytokines

Les molécules (Glycoprotéines) informationnelles qui ne diffusent pas dans tout l'organisme (voir Hormone) ont un effet sur la cellule elle-même (autocrine) ou sur les cellules voisines (paracrine).

Les cytokines peuvent aussi être produites par d'autres tissus et leur effet se faire à plus grande distance.

3 Messagers Chimiques

4 Cytokines

*Les cytokines ont des **effets multiples** mais leur action est le plus souvent en rapport avec **les réponses inflammatoire** ou immunitaire de l'organisme.*

	HORMONE	CYTOKINE
Sources	Principalement sécrétées par un seul type de ℭ, spécialisée et localisée	Produites par plusieurs types cellulaires
Cibles	Spécificité vis-à-vis d'une ℭ cible principale bien déterminée	ℭ hématopoïétique et nombreuses autres ℭ
Activité	Essentiellement unique	Activité vaste, redondance
Mode d'action	Endocrine (= à distance)	Surtout localisée : in situ ou proche, par autocrinie, juxtacrinie, paracrinie ; rarement endocrinie

3 Messagers Chimiques

5 Facteurs de croissance

- Les *facteurs de croissance* sont des substances protéiniques ou stéroïdes, sans aucune relation avec l'hormone de croissance.
- Elles permettent la multiplication et la prolifération des cellules de l'organisme.
- De nombreux facteurs de croissance sont des cytokines.

4 Hormones

1 Définition

Étymologie

De l'anglais hormone, proposé par W.M. Bayliss et E.H. Starling, formé sur le grec ancien ὁρμή, hormè (« impulsion ») avec le suffixe -one.

Biologie

Molécule messagère véhiculée par le sang qui agit à distance de son site de production par fixation sur des récepteurs

4 Hormones

2 Propriétés

Les hormones sont :

- Messager chimique, actif à faible concentration
- Efficacité proportionnelle à la quantité sécrétée
- Sécrétion par des cellules endocrines, regroupées en glandes endocrines richement vascularisées
- Sécrétion de base + pics, selon un rythme de sécrétion
- Libération dans le sang et action à distance sur tissus ou organes cibles (proches ou à distance)

4 Hormones

3 Classification

Les hormones sont classées selon :

La distance sur laquelle elles agissent

1. **Les hormones endocriniennes** agissent sur des cellules éloignées (**L'insuline**).

2. **Les hormones paracrines** (ou **médiateurs locaux**) agissent uniquement sur les cellules très proches. **Interleukine-1 (IL-1)**

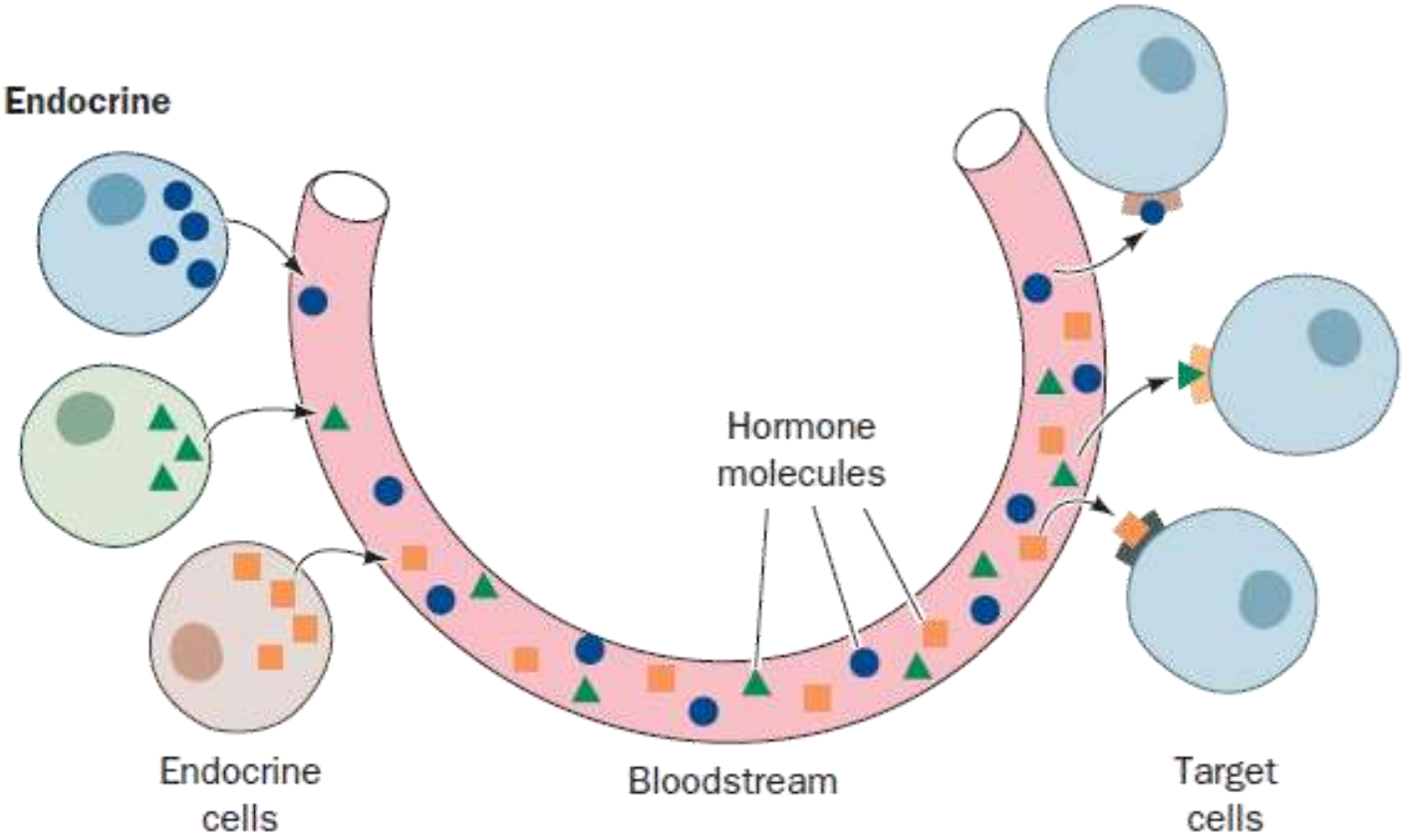
3. **Les hormones autocrines** agissent sur la même cellule qui les a libérées. **Interleukine-2 (IL-2)**

4 Hormones

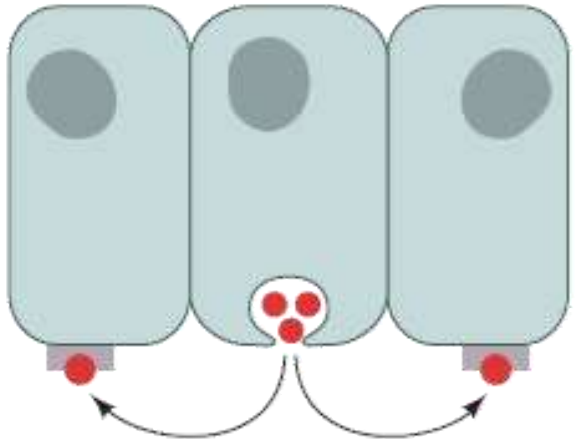
3 Classification

La distance sur laquelle elles agissent

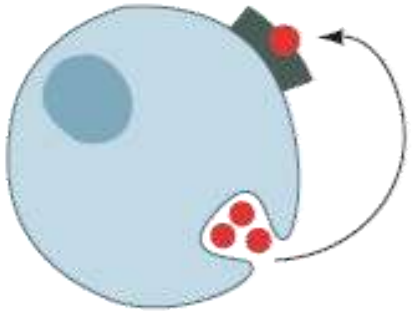
(a) **Endocrine**



(b) **Paracrine**



(c) **Autocrine**



4 Hormones

3 Classification

La distance sur laquelle elles agissent

Les hormones = Médiateurs locaux ???? Quelle confusion

Les hormones endocriniennes, par exemple l'insuline et le glucagon, sont synthétisées et libérées dans le sang par des glandes endocriniennes spécialisées sans canal.

4 Hormones

3 Classification

Une **glande endocrine** est un tissu qui a pour fonction de sécréter des hormones (endocriniennes) qui vont être relarguées dans la circulation sanguine.

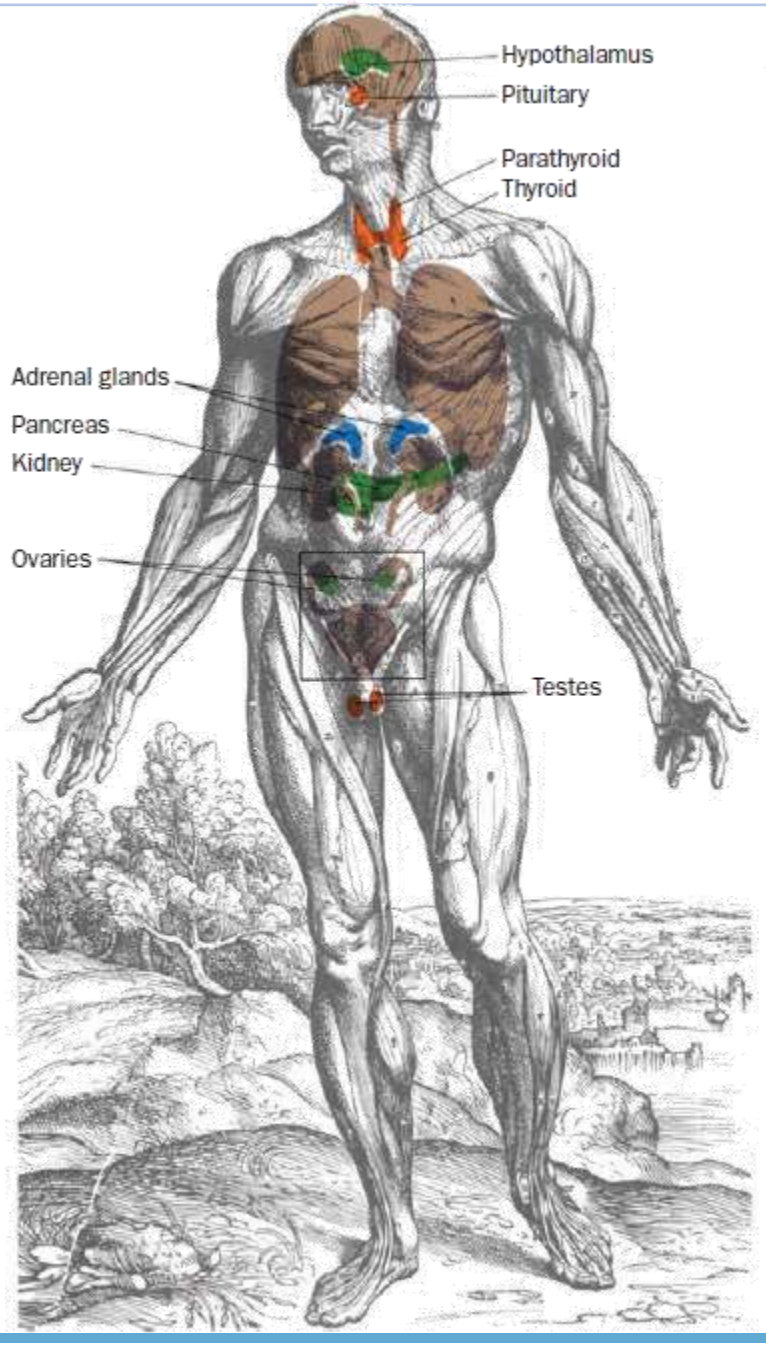
À la différence des glandes exocrines, il n'existe aucun système canalaire. Le contenu hormonal est déversé dans les espaces interstitiels avant de rejoindre le système circulatoire.

4 Hormones

3 Classification

Parmi les glandes endocrines de notre organisme, on trouve par exemple :

- ❑ **L'hypothalamus**
- ❑ **L'hypophyse**
- ❑ **Parathyroïde**
- ❑ **Thyroïde**
- ❑ **Pancréas**
- ❑ **Surrénales**
- ❑ **Rein**
- ❑ **Testicules**
- ❑ **Ovaires**



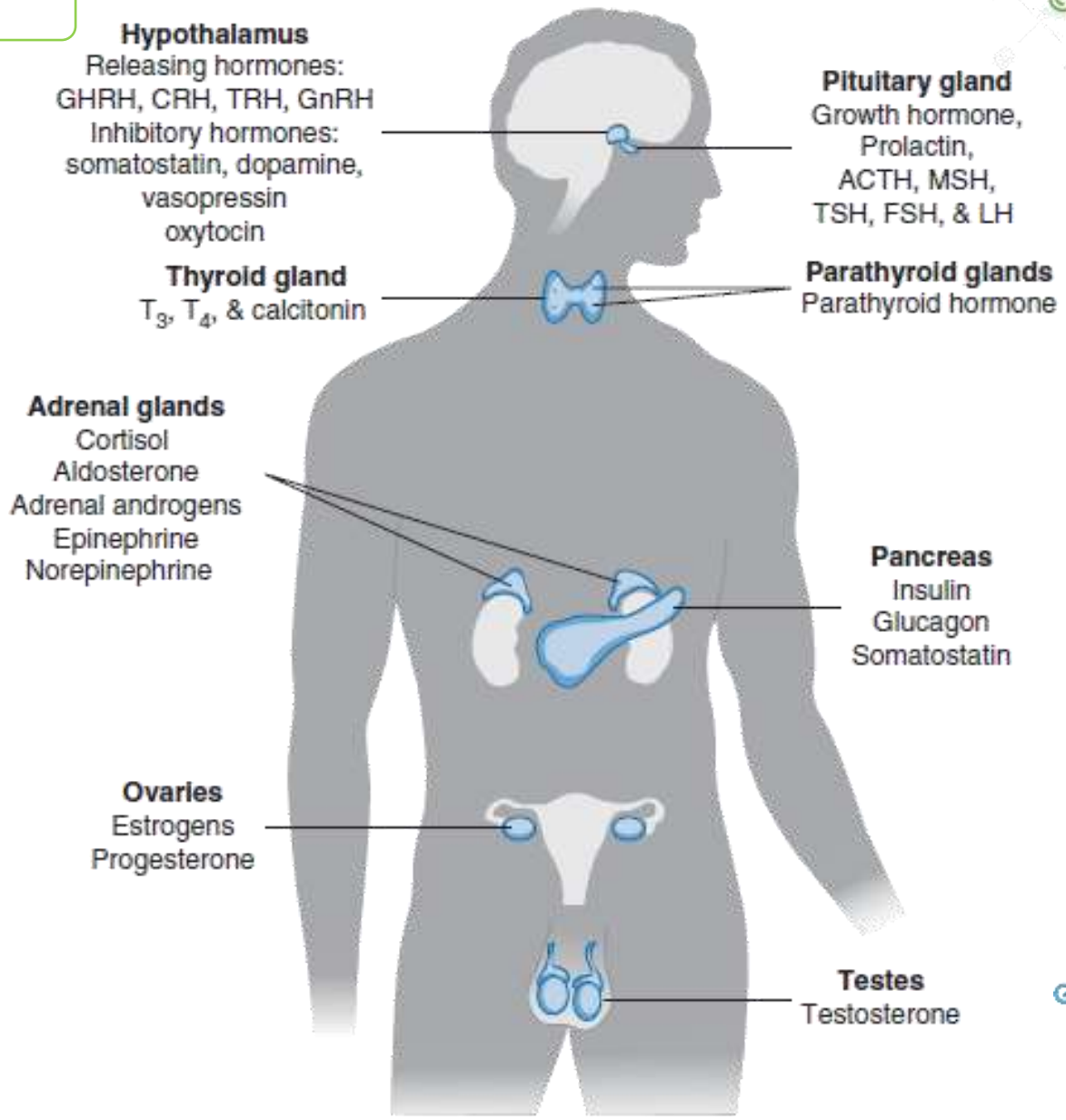
4 Hormones

3 Classification

La distance sur laquelle elles agissent

Le système endocrinien

Les organes endocriniens sont situés dans tout le corps, et leur fonction est contrôlée par les hormones délivrées par la circulation ou produites localement ou par la stimulation neuroendocrinienne directe.



Endocrine gland	Major hormones	Primary target organs
Adipose tissue	Leptin	hypothalamus
Adrenal cortex	Glucocorticoids	liver, muscle
	Aldosterone	kidneys
Adrenal medulla	Epinephrine	heart, blood vessels
Heart	Atrial natriuretic hormones	kidneys
Hypothalamus	Releasing and inhibiting hormones	pituitary
Small intestine	Secretin, cholecystokinin	stomach, liver, pancreas
Islets of Langerhans	Insulin	fat, muscle, brain
	glucagon	liver, fat
Kidneys	erythropoietin	bone marrow
Liver	Somatomedins	cartilage
Ovaries	estradiol, progesterone	repro. tract, mammary glands
Parathyroid glands	Parathyroid hormone	bone, small intestine, kidneys
Pineal gland	Melatonin	hypothalamus, ant. Pituitary
Pituitary, anterior	Trophic hormones	endocrine glands
Pituitary,posterior	Antidiuretic hormone	kidney, blood vessels
	oxytocin	uterus, mammary glands
Skin	1,25-dihydroxy vitamin D_3	small intestine
Stomach	Gastrin	Stomach
Testes	Testosterone	prostate, seminal vesicles
Thymus	Thymosin	lymph nodes
Throid gland	T3, T4, calcitonin	Many

4 Hormones

3 Classification

Fonction

Les hormones peuvent être classées selon leurs fonctions en deux catégories :

Les hormones systémiques

Une hormone qui agit sur différentes cellules cibles somatiques pour produire des effets structurels ou fonctionnels spécifiques.

Les hormones trophiques

Une hormone d'une glande dont la fonction est de stimuler la sécrétion d'hormones d'une autre glande.

"tropic hormones" or "tropins"

4 Hormones

3 Classification

Le système endocrinien humain sécrète une grande variété d'hormones qui permettent au corps :

1. **Maintenir l'homéostasie**
2. **Répondre à une grande variété de stimuli externes**
3. **Suivre divers programmes cycliques et de développement**

4 Hormones

3 Classification

La nature chimique

La plupart des hormones sont soit des polypeptides, des dérivés d'acides aminés, ou des stéroïdes, bien qu'il y ait des exceptions importantes à cette généralisation.

Dans tous les cas, seules les cellules ayant un récepteur spécifique pour une hormone donnée réagissons à sa présence, même si presque toutes les cellules du corps peuvent être exposées à l'hormone.

4 Hormones

3 Classification

Les hormones peuvent être :

1. Acides aminés et leurs dérivés
2. Peptidiques
3. Protéiques ****
4. Lipidiques
   - Dérivés des acides gras
   - Stéroïdes
   - Rétinoïdes
5. Petites molécules inorganiques

4 Hormones

3 Classification

La nature chimique

Hormone	Origin	Major Effects
Polypeptides		
Corticotropin-releasing factor (CRF)	Hypothalamus	Stimulates ACTH release
Gonadotropin-releasing factor (GnRF)	Hypothalamus	Stimulates FSH and LH release
Thyrotropin-releasing factor (TRF)	Hypothalamus	Stimulates TSH release
Growth hormone-releasing factor (GRF)	Hypothalamus	Stimulates growth hormone release
Somatostatin	Hypothalamus	Inhibits growth hormone release
Adrenocorticotropic hormone (ACTH)	Adenohypophysis	Stimulates the release of adrenocorticosteroids
Follicle-stimulating hormone (FSH)	Adenohypophysis	In ovaries, stimulates follicular development, ovulation, and estrogen synthesis; in testes, stimulates spermatogenesis
Luteinizing hormone (LH)	Adenohypophysis	In ovaries, stimulates oocyte maturation and follicular synthesis of estrogens and progesterone; in testes, stimulates androgen synthesis
Chorionic gonadotropin (CG)	Placenta	Stimulates progesterone release from the corpus luteum
Thyrotropin (TSH)	Adenohypophysis	Stimulates T_3 and T_4 release
Somatotropin (growth hormone)	Adenohypophysis	Stimulates growth and synthesis of somatomedins

4 Hormones

3 Classification

La nature chimique

Polypeptides

Met-enkephalin	Adenohypophysis	Opioid effects on central nervous system
Leu-enkephalin	Adenohypophysis	Opioid effects on central nervous system
β-Endorphin	Adenohypophysis	Opioid effects on central nervous system
Vasopressin	Neurohypophysis	Stimulates water resorption by kidney and increases blood pressure
Oxytocin	Neurohypophysis	Stimulates uterine contractions
Glucagon	Pancreas	Stimulates glucose release through glycogenolysis and stimulates lipolysis
Insulin	Pancreas	Stimulates glucose uptake through gluconeogenesis, protein synthesis, and lipogenesis
Gastrin	Stomach	Stimulates gastric acid and pepsinogen secretion
Secretin	Intestine	Stimulates pancreatic secretion of HCO_3^-
Cholecystokinin (CCK)	Intestine	Stimulates gallbladder emptying and pancreatic secretion of digestive enzymes and HCO_3^-
Gastric inhibitory peptide (GIP)	Intestine	Inhibits gastric acid secretion and gastric emptying; stimulates pancreatic insulin release
Parathyroid hormone	Parathyroid	Stimulates Ca^{2+} uptake from bone, kidney, and intestine
Calcitonin	Thyroid	Inhibits Ca^{2+} uptake from bone and kidney
Somatomedins	Liver	Stimulates cartilage growth; have insulinlike activity

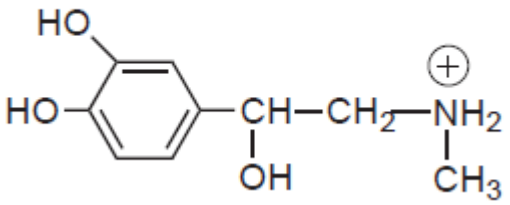
4 Hormones

3 Classification

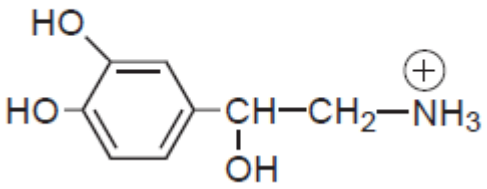
La nature chimique

Amino Acid Derivatives		
Epinephrine	Adrenal medulla	Stimulates contraction of some smooth muscles and relaxes others, increases heart rate and blood pressure, stimulates glycogenolysis in liver and muscle, stimulates lipolysis in adipose tissue
Norepinephrine	Adrenal medulla	Stimulates arteriole contraction, decreases peripheral circulation, stimulates lipolysis in adipose tissue
Triiodothyronine (T_3)	Thyroid	General metabolic stimulation
Thyroxine (T_4)	Thyroid	General metabolic stimulation

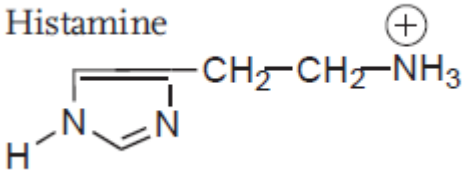
Epinephrine



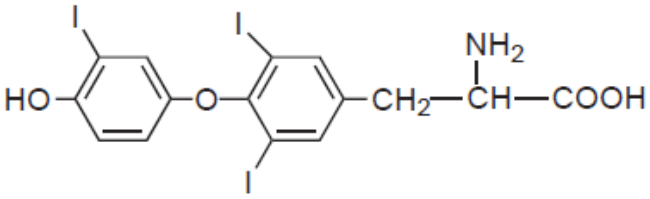
Norepinephrine

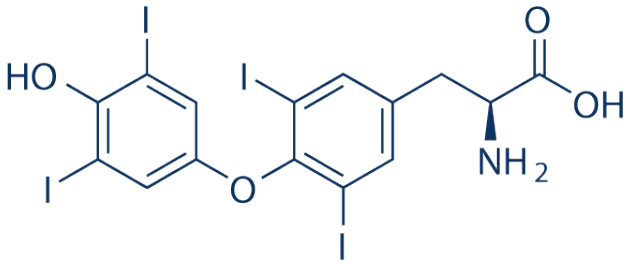


Histamine



3,5,3′-Triiodothyronine (T_3 hormone)





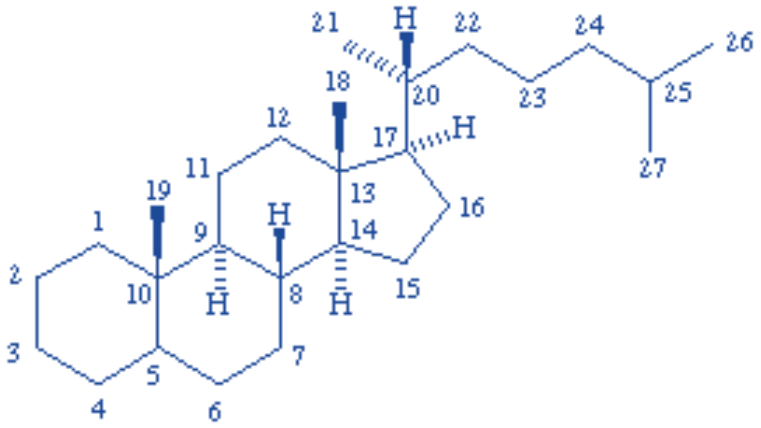
3,5,3,5-Tétraiodothyronine (T4 hormone)

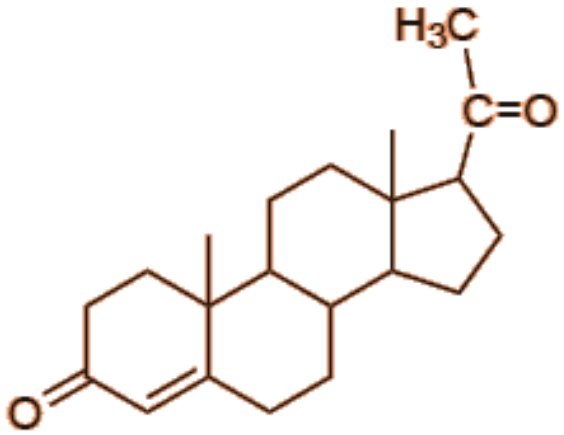
4 Hormones

3 Classification

La nature chimique

Steroids		
Glucocorticoids	Adrenal cortex	Affect metabolism in diverse ways, decrease inflammation, increase resistance to stress
Mineralocorticoids	Adrenal cortex	Maintain salt and water balance
Estrogens	Gonads	Maturation and function of secondary sex organs, particularly in females
Androgens	Gonads	Maturation and function of secondary sex organs, particularly in males; male sexual differentiation
Progestins	Ovaries and placenta	Mediate menstrual cycle and maintain pregnancy
Vitamin D	Diet and sun	Stimulates Ca^{2+} absorption from intestine, kidney, and bone





4 Hormones

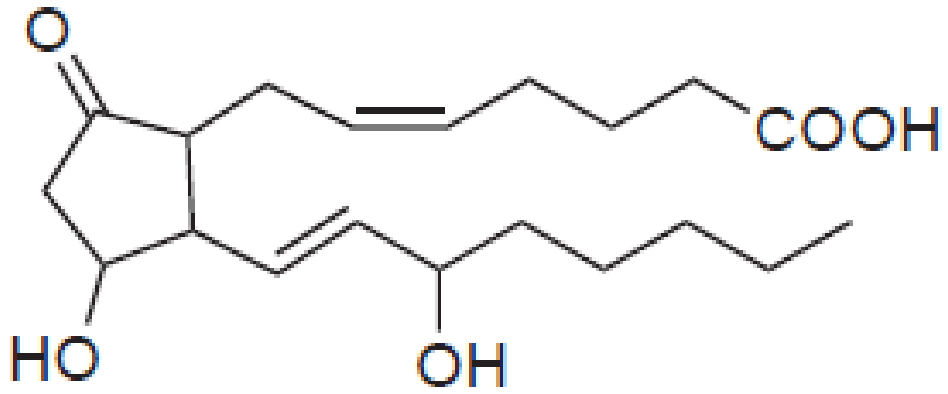
3 Classification

La nature chimique

Dérivés des acides gras

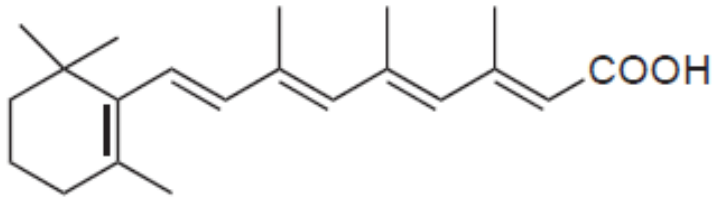
Derivatives of arachidonic acid

Prostaglandin E2

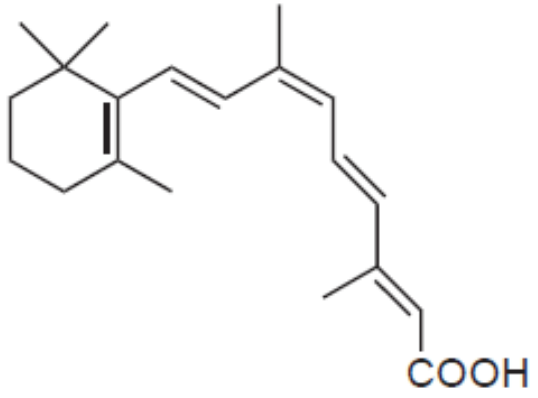


Retinoids

All-*trans*-retinoic acid



9-*cis*-retinoic acid



Rétinoïdes

4 Hormones

3 Classification

La nature chimique

Petites molécules inorganiques

Un cas particulier de signalisation intercellulaire est représenté par une classe de petites molécules de signalisation réactives, comme l'oxyde nitrique (NO).

NO atteint les **cellules voisines** soit par diffusion ou sous une forme **liée aux protéines**, et une **modification des enzymes cibles s'ensuit**, ce qui entraîne un changement dans l'activité de ces enzymes.

4 Hormones

3 Classification

Leur degré de solubilité en milieu aqueux

Quand on considère le mécanisme d'action des messagers chimiques au niveau des cellules réceptrices, la classification de ces hormones, se fond en deux alternatives :

1. **Messagers chimiques interagissent avec des récepteurs membranaires des cellules cibles.**

2. **Messagers chimiques pénètrent dans les cellules cibles et interagissent avec des récepteurs intracellulaires.**

4 Hormones

3 Classification

Leur degré de solubilité en milieu aqueux

Cette alternative est calquée sur un critère physique simple

1. **Les molécules hydrosolubles interagissent avec des récepteurs membranaires.**

2. **Les molécules liposolubles interagissent avec des récepteurs intracellulaire .**

4 Hormones

3 Classification

Leur degré de solubilité en milieu aqueux

Cette alternative est calquée sur un critère physique simple

Les molécules hydrosolubles

- Acides aminés
- Dérivés des acides aminés
- Polypeptides
- Protéines
- Dérivés des acides gras

Les molécules liposolubles

- Stéroïdes
- Hormones Thyroïdiennes
- Rétinoïdes
- Nucléotides
- Petites molécules inorganiques

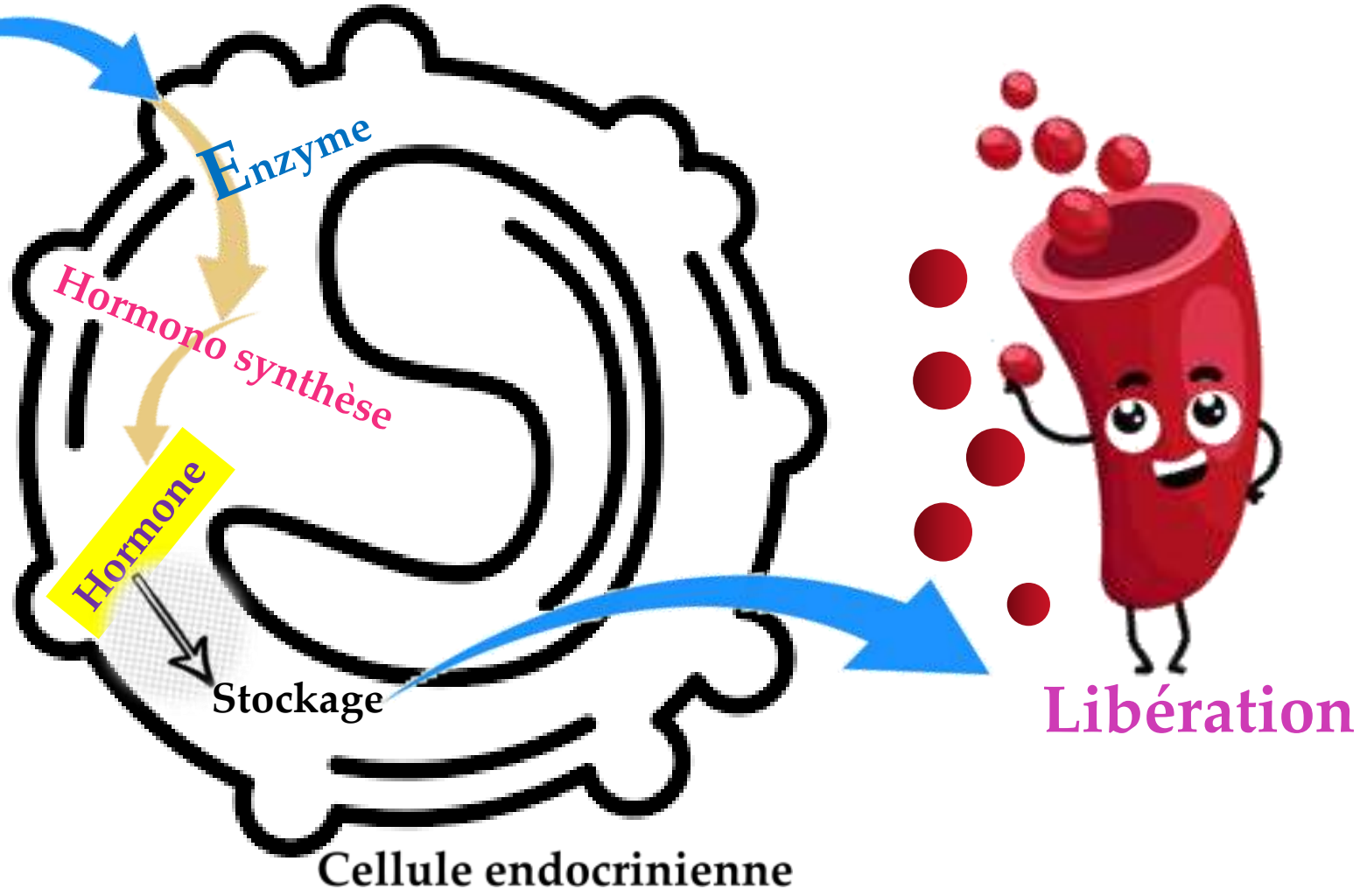
Neurohormones
Neurotransmetteurs
Cytokines
Facteurs de croissances

4 Hormones

4 Sécrétion Hormonale

Matériel Pré hormonal

acides aminés
Iode
Acétates
Acides Gras
Cholestérol



4 Hormones

4 Sécrétion Hormonale

Variabilité de la sécrétion hormonale

Age **Sexe**

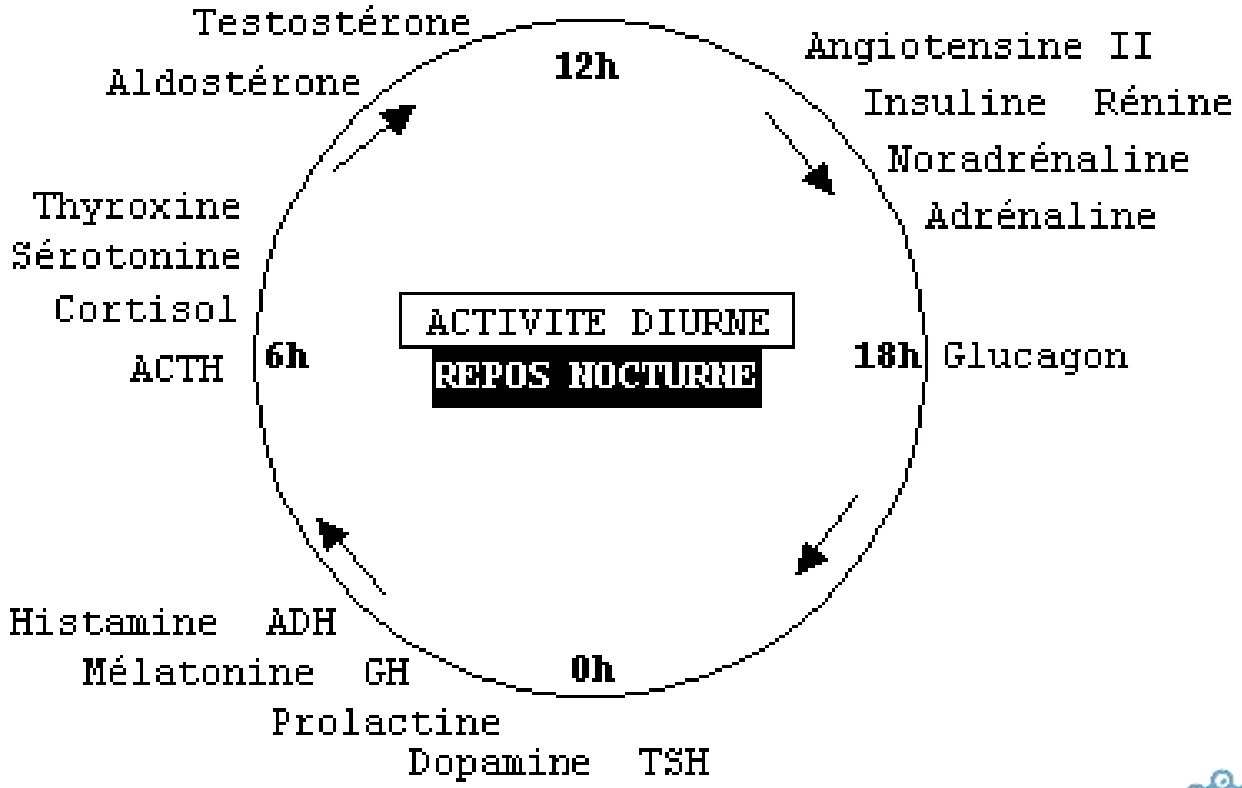
Etat Physiologique

Heure Biologique

Rythmes nycthéméraux, de 24 h

Toutes les grandes fonctions physiologiques suivent ce rythme de 24 h.

Pulsatiles



Pour un sujet qui se repose la nuit, on observe des variations périodiques, exemple pour les hormones :

4 Hormones

5 Destinées des hormones

Glandes

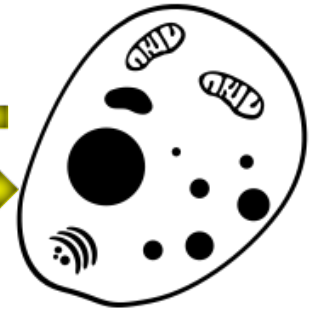
Hormones

Rein

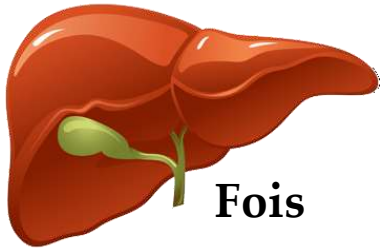
Plasma

Liquides extracellulaires

Tissus récepteurs



Excrétion



Fois

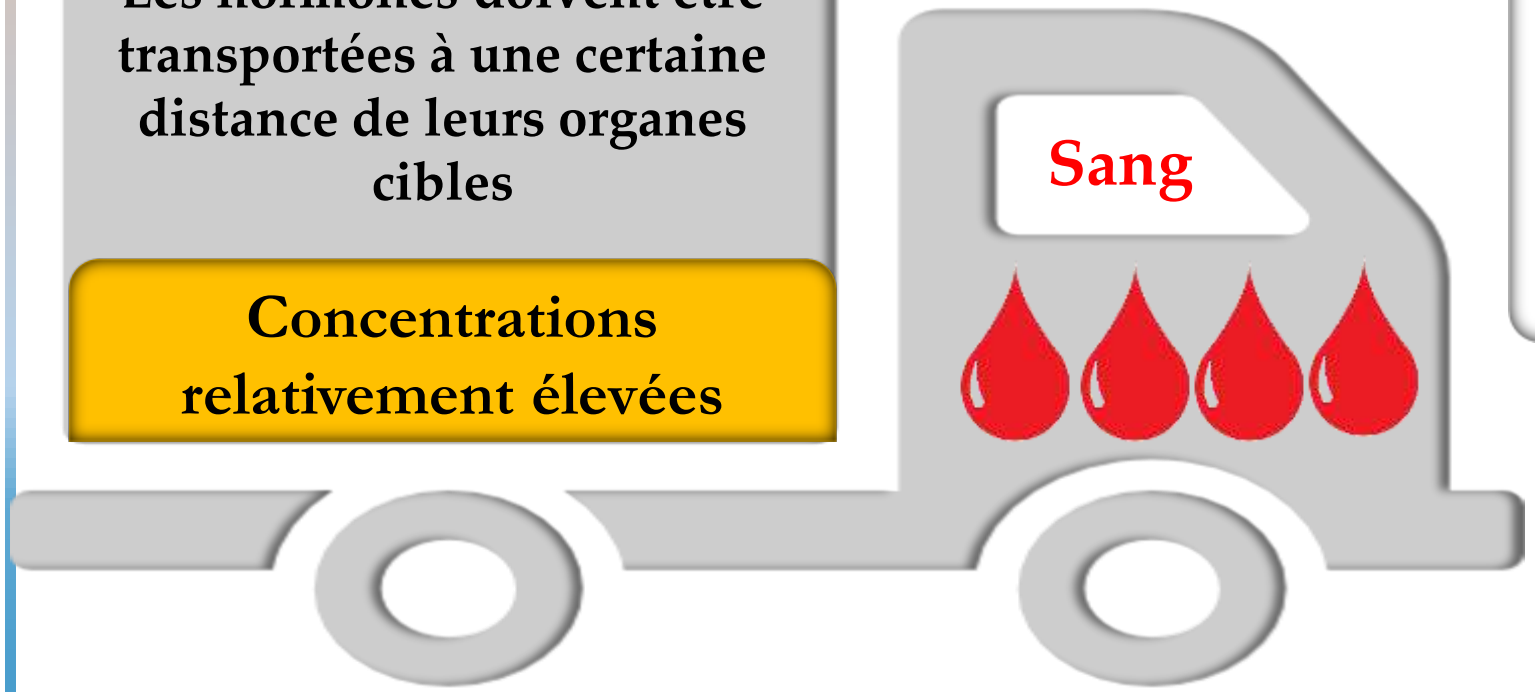
4 Hormones

5 Destinées des hormones

1 Les hormones dans le sang

Les hormones doivent être transportées à une certaine distance de leurs organes cibles

Concentrations relativement élevées



la présence ou l'absence de mécanismes de transport spécifiques joue un rôle majeur dans la médiation de l'action hormonale.

4 Hormones

5 Destinées des hormones

1 Les hormones dans le sang

Les hormones solubles

En solution

Ne nécessitent aucun mécanisme de transport spécifique.

Courte durée

Concentrations faible (femtomolaire)

L'apparition rapide de l'action de ces hormones

Les hormones liposolubles

Lié à des protéines porteuses spécifiques (Transport)

Transports spécifiques avec une grande affinité et faible concentration

Transports non spécifiques avec une faible affinité et grande concentration

Picomolaire à Micromolaire

4 Hormones

5 Destinées des hormones

1 Les hormones dans le sang

$f_{Hormone}$ + Transport ⟺ H-T

Seule l'hormone libre peut pénétrer dans les cellules

Exercer ses actions biologiques

Active

Agissent comme des réservoirs d'hormones

Inactive

Les hormones liées aux protéines sont en équilibre rapide avec les fractions non liées, ou libres, assurant ainsi la disponibilité immédiate des hormones libres pour cibler les cellules.

Prolongent la demi-vie de l'hormone

4 Hormones

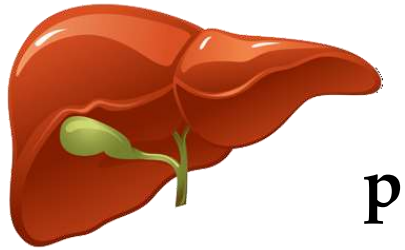
5 Destinées des hormones

1 Les hormones dans le sang

Insolubilité → **Transport**

+

Forme libre → **Active**



Certaines hormones, possèdent leur protéine plasmatique de transport apparentée. D'autre sont transportées par des protéines non spécifique

Transporteur Spécifique ou non spécifique

- Globuline
- Albumine, transthyrétine

4 Hormones

5 Destinées des hormones

1 Les hormones dans le sang

f Hormone + Transport ⇌ H-T

Ajustements

Empêchent les manifestations cliniques de carence ou d'excès hormonal.

Changements dans les niveaux de protéines porteuses

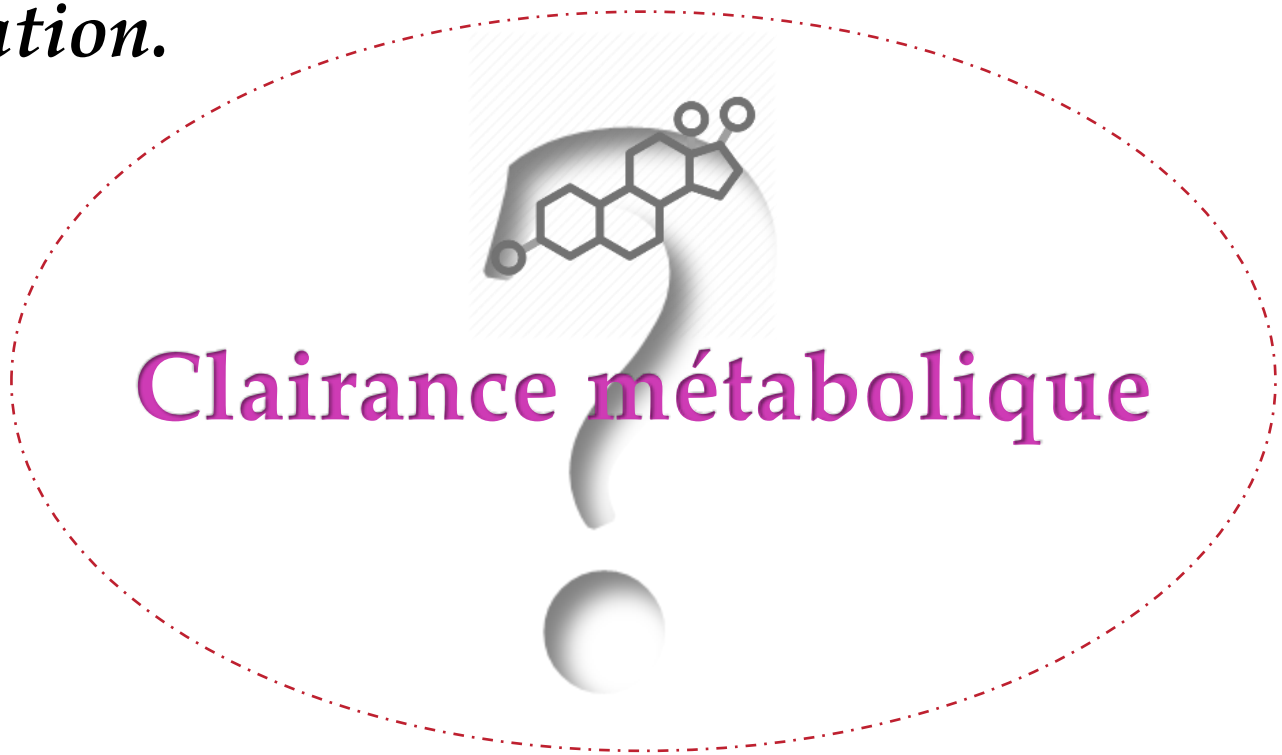
Le cortisol + CBG

4 Hormones

5 Destinées des hormones

2 Catabolisme hormonal

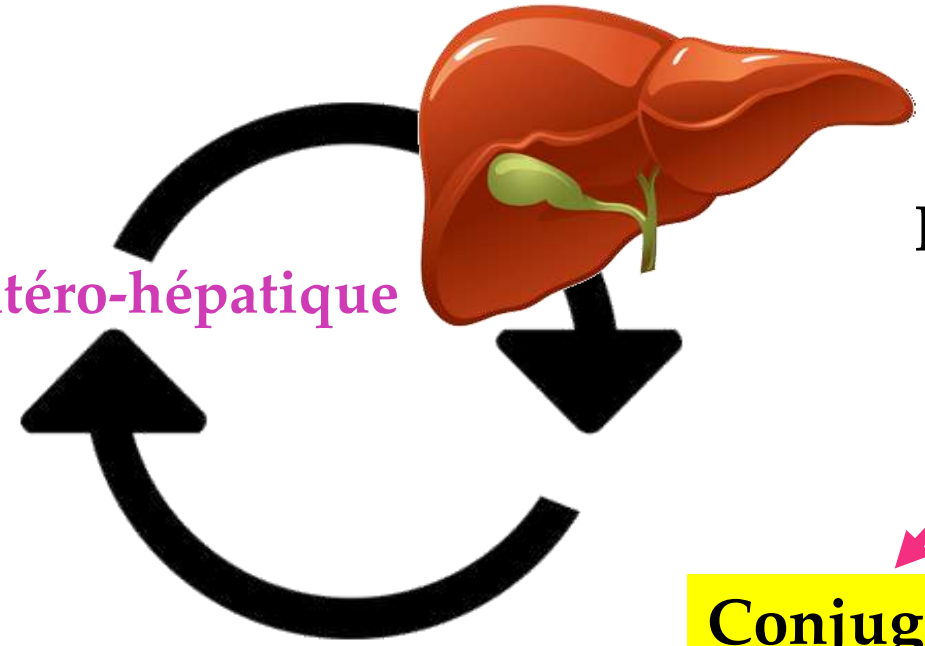
La demi-vie d'une hormone est inversement liée à son élimination de la circulation.



4 Hormones

5 Destinées des hormones

2 Catabolisme hormonal



Cycle entéro-hépatique

Hormone

Conversion

Remaniements structuraux

Hydroxylation

Oxydation

Réduction

Conjugaison

Glucurono-conjugaison

Sulfo-conjugaison

4 Hormones

5 Destinées des hormones

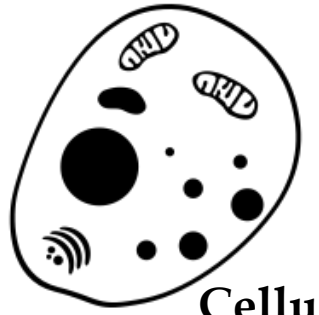
3 L'excrétion hormonale

Hormones

Rein

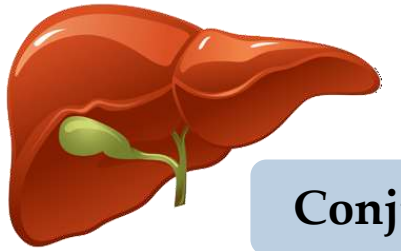
Hormones libre

Hormones libre



Cellule Cible

Excrétion



Conjugaison

Foie

4 Hormones

6 Les mécanismes régulateurs du fonctionnement endocrinien

Réception du signal

La quantité, la spécificité et l'activité des récepteurs

Cellule réceptrice

Messager Chimique

Hormone

Dégradation et modification

Transport de l'hormone

Cellule émettrice

Biosynthèse de l'hormone

Enzymes

Stockage et sécrétion de l'hormone

Le fonctionnement de chaque glande endocrine est soumis à une régulation interne qui découle des réactions enzymatiques particulières intervenant dans son hormonosynthèse.

4 Hormones

6 Les mécanismes régulateurs du fonctionnement endocrinien

Il existe trois mécanismes par lesquels les glandes endocriniennes sont stimulées pour synthétiser et libérer des hormones :

- **Les stimuli humoraux**
- **Les stimuli hormonaux**
- **Les stimuli neuraux.**

4 Hormones

6 Les mécanismes régulateurs du fonctionnement endocrinien

Stimuli humoraux

Le terme « humour » est dérivé du terme « humour », qui fait référence aux liquides corporels comme le sang.

Un stimulus humoral se réfère au contrôle de la libération d'hormones en réponse à des changements dans les fluides extracellulaires tels que le sang ou la concentration d'ions dans le sang.

4 Hormones

6 Les mécanismes régulateurs du fonctionnement endocrinien

Stimuli hormonaux

Les stimuli hormonaux se réfèrent à la libération d'une hormone en réponse à une autre hormone.

Un certain nombre de glandes endocrines libèrent des hormones lorsqu'elles sont stimulées par des hormones libérées par d'autres glandes endocrines.

4 Hormones

6 Les mécanismes régulateurs du fonctionnement endocrinien

Stimuli neuraux

Dans certains cas, le système nerveux stimule directement les glandes endocrines pour libérer des hormones.

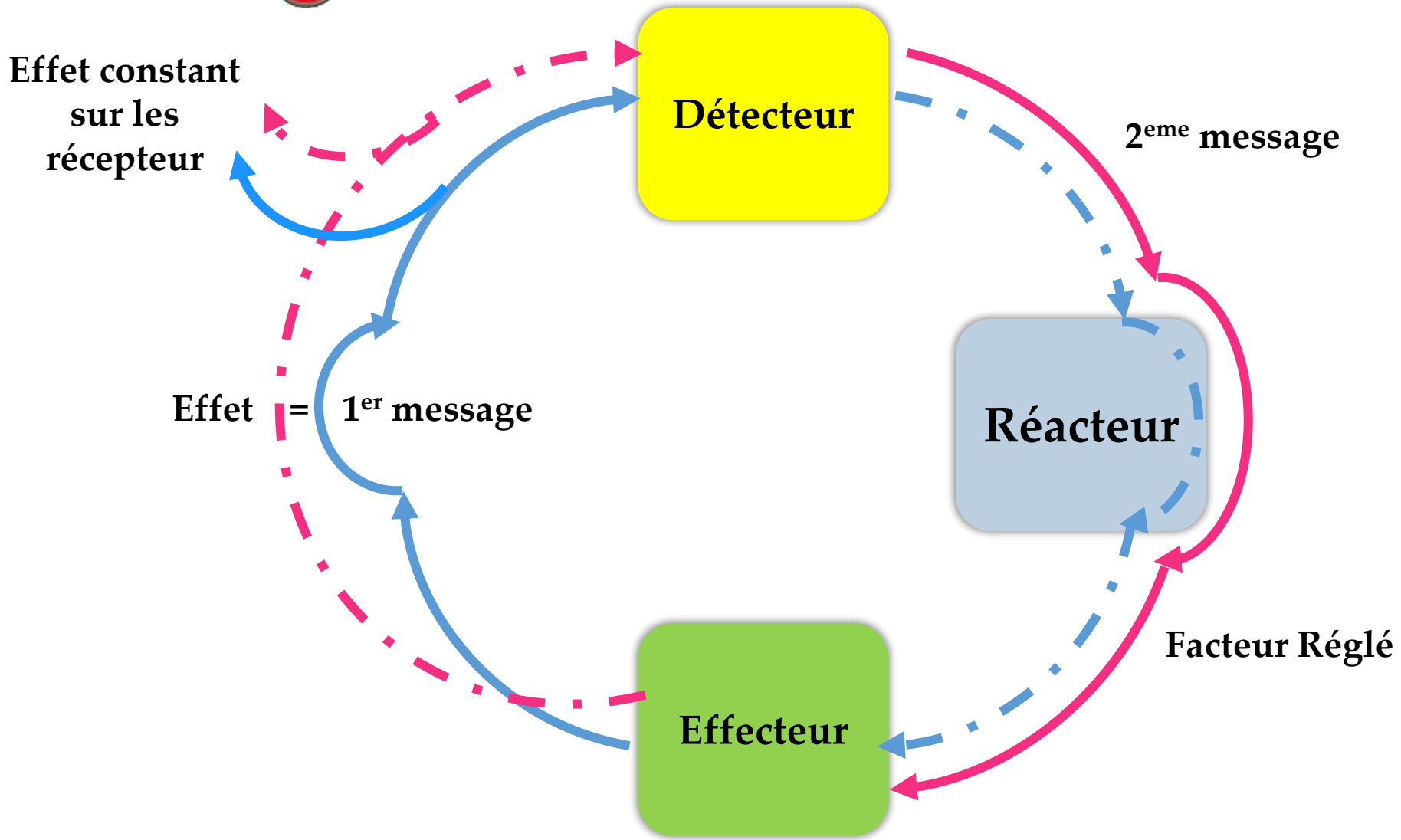
4 Hormones

6 Les mécanismes régulateurs du fonctionnement endocrinien

Mais toutes les glandes du système endocrinien dépendent aussi de mécanismes extrinsèques de contrôle qui fonctionnent selon le même principe cybernétique; celui du rétrocontrôle ou du feed-back.

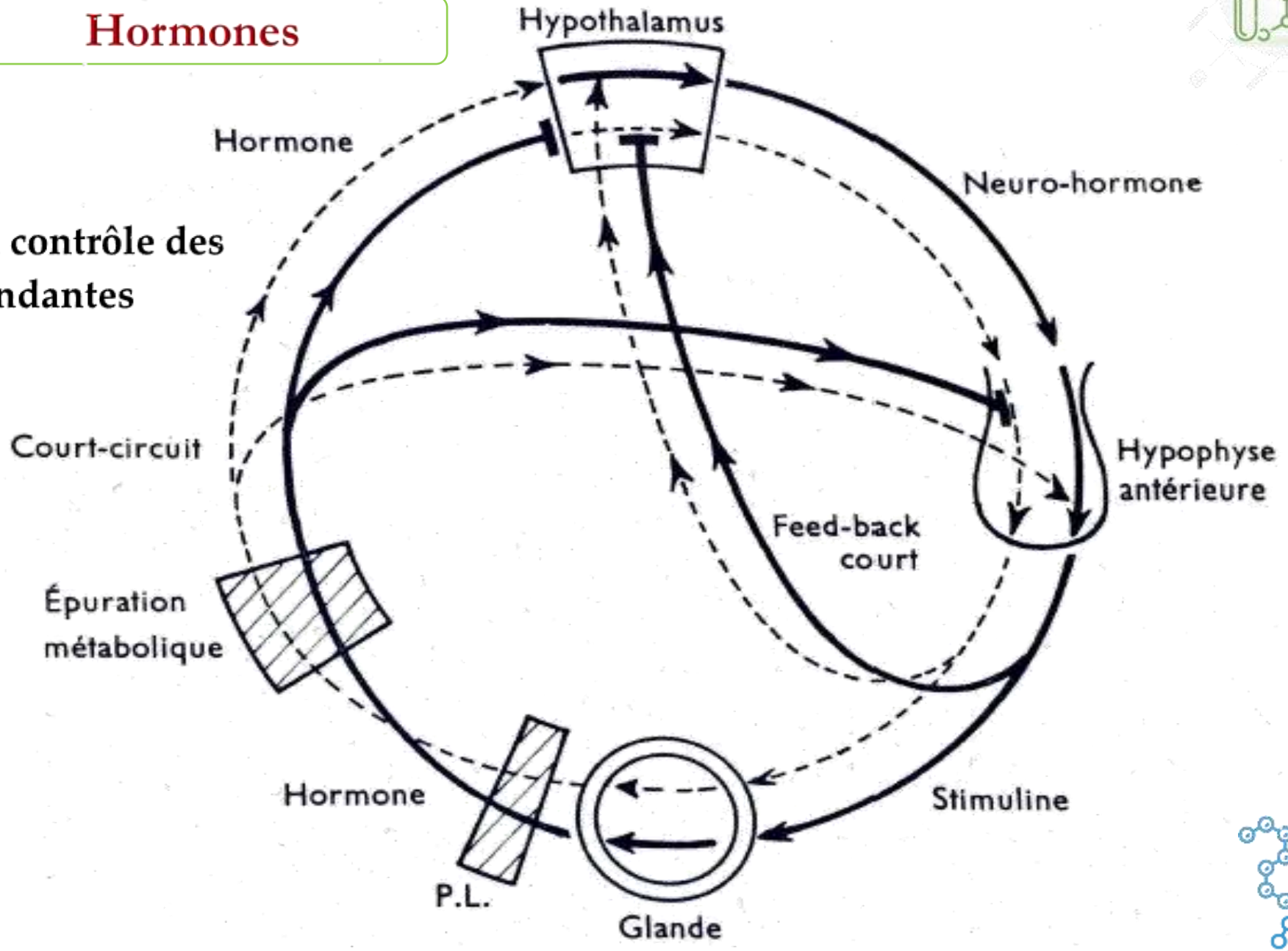
4 Hormones

6 Les mécanismes régulateurs du fonctionnement endocrinien



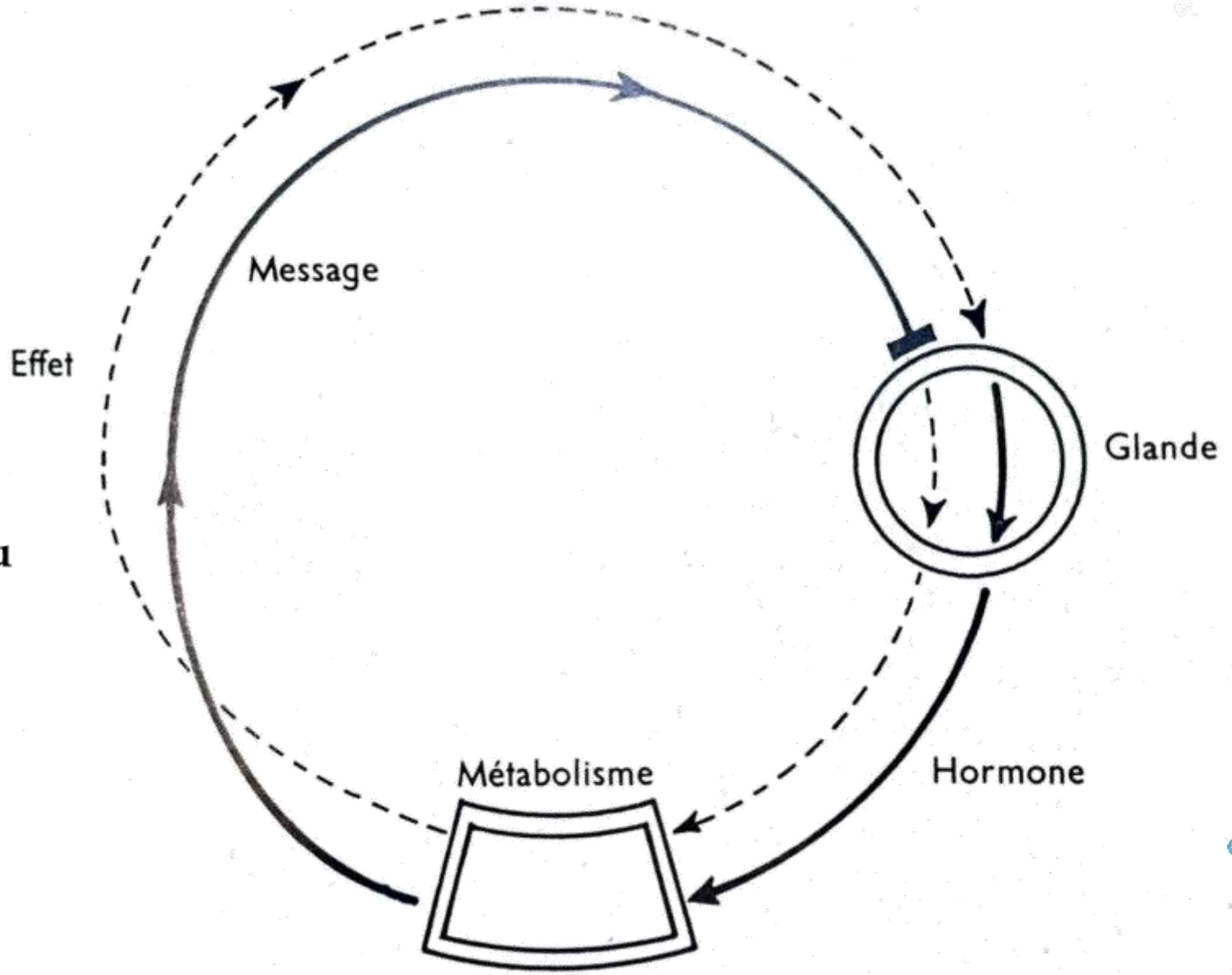
4 Hormones

1. Schéma analogique du contrôle des glandes Hypophyso- dépendantes



4 Hormones

2. Schéma analogique du contrôle des glandes autonomes



5 Signalisation intracellulaire

1. Notions de base
2. Réception de signaux externes
3. Activation et désactivation des protéines de signalisation
4. Traitement de signaux multiples

5 Signalisation intracellulaire

1 Notions de base

Les signaux externes tels que les hormones, sont spécifiquement reconnus par les récepteurs qui traduisent le signal externe dans une chaîne de signalisation intracellulaire.

Les voies de signalisation intracellulaires contrôlent toutes les fonctions de la cellule telles que le métabolisme intermédiaire, l'activité de division cellulaire, la morphologie et le programme de transcription.

5 Signalisation intracellulaire

1 Notions de base

Récepteur, élément clé dans la signalisation intra cellulaire

- L'action hormonale nécessite la liaison de l'hormone à un récepteur à la cellule cible.
- Permet à l'hormone d'être distingué de toutes les autres substances et d'activer une réponse cellulaire sur la liaison hormonale.
- Une régulation supplémentaire est obtenue par un nombre variable de récepteurs hormonaux par type de cellule cible.

5 Signalisation intracellulaire

2 Réception de signaux externes

Signalisation Inter Cellulaire

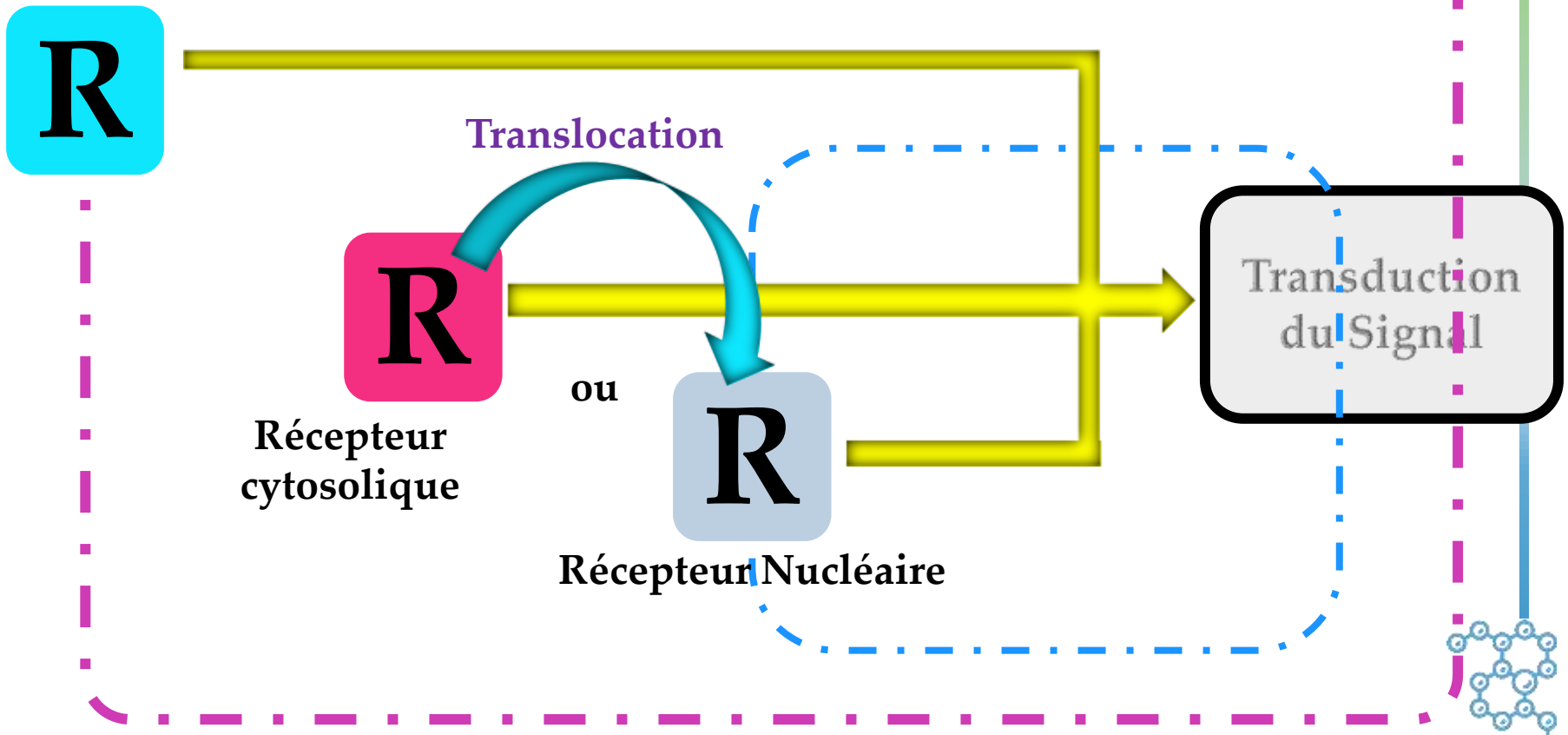
Signalisation Intra Cellulaire

Récepteur Transmembranaire

La réception de signaux externes se fait par :

- Récepteurs transmembranaires
- Récepteurs cytosoliques ou localisés dans le nucléaire.

La nature du stimulus externe



5 Signalisation intracellulaire

3 Activation et désactivation des protéines de signalisation

La transduction de signaux intracellulaires se produit dans un réseau impliquant de nombreux composants de signalisation qui communiquent entre eux.

Les fonctions clés de la signalisation intracellulaire sont exécutées par des protéines qui ont la capacité de reconnaître, traiter et traduire (Transduction) spécifiquement les signaux.

Les principaux transducteurs de signaux sont :

- **Récepteurs**
- **Enzymes de signalisation**
- **Protéines régulatrice a activité GTPasique.**

5 Signalisation intracellulaire

3 Activation et désactivation des protéines de signalisation

Transducteurs

Modifications covalentes

Liaison d'autres molécules de signalisation

Compartimentation.

Élimination des inhibiteurs.

Transitions conformationnelles

Hormone

Ciblage des membranes

Transduction du Signal

Etat **Inactif**

Activation

Inactivation

Etat **Actif**

Hormone

Liaison des inhibiteurs

Modifications inhibitrices

Suppression des éléments d'activation

5 Signalisation intracellulaire

4 Traitement de signaux multiples

Une protéine de signalisation doit souvent recevoir plusieurs signaux simultanément afin de devenir pleinement activé.

La capacité de traiter plusieurs signaux d'entrée en même temps est basée sur la structure modulaire des protéines de signalisation, dont beaucoup sont composés de plusieurs domaines de signalisation chacun capable de reconnaître un signal différent

5 Signalisation intracellulaire

4 Traitement de signaux multiples

Cette propriété permet le traitement de différents signaux, le réglage fin et la régulation de la signalisation, et la formation de grands réseaux d'interaction.

Variabilité des protéines de signalisation

Iso formes

Gènes

Epissage Alternatif

6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

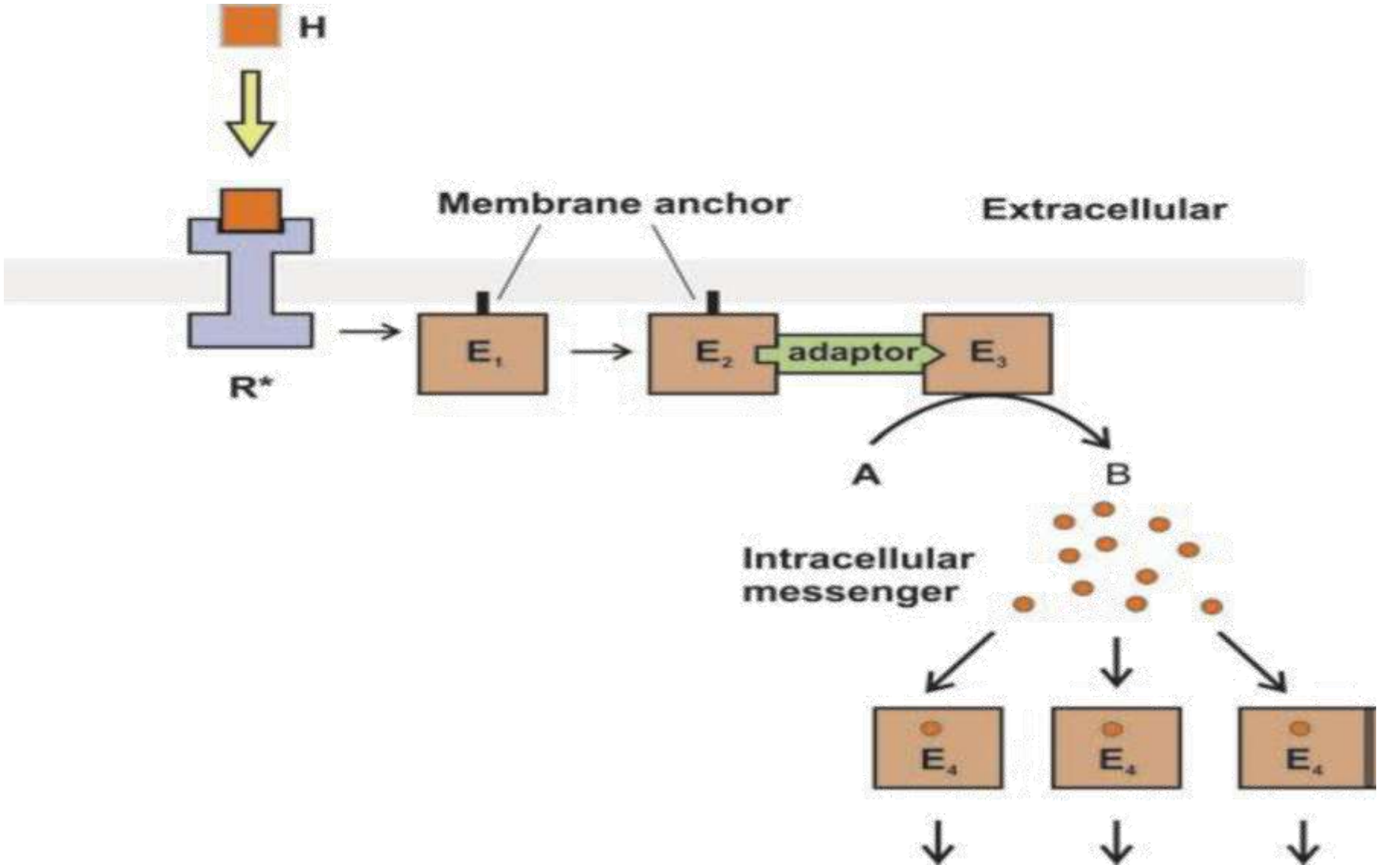
- 1 Récepteurs
  - 1 Rôles
  - 2 Caractéristiques
  - 3 Classification
  - 4 L'interaction entre l'hormone et le récepteur
  - 5 Régulation de l'activité du récepteur
- 2 Protéines Adaptatrices
- 3 Enzymes de signalisation
- 4 Messagers intracellulaires diffusibles : Messagers secondaires

6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

Les principaux outils de transduction du signal intracellulaire comprennent

- **Les récepteurs**
- **Les enzymes de signalisation**
- **Les protéines adaptatrices**
- **Les seconds messagers**

6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire



6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

1 Récepteurs

1 Rôles

Les récepteurs reçoivent des signaux externes et déclenchent la signalisation intracellulaire

- La première étape du traitement des signaux externes implique des récepteurs qui **reconnaissent spécifiquement** le signal et lancent la **signalisation intracellulaire**.

Déclenchent une réaction dans un certain type de cellule seulement.

Seules les cellules qui possèdent une protéine spécifique – le récepteur de l'hormone – peuvent agir comme cellules cibles.

6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

1 Récepteurs

Caractéristiques 2

Spécificité

Il fixe un seul type de ligand (Hormone)

Affinité

Il fixe ce ligand a faible concentration

Saturabilité

Le nombre de récepteurs étant fini
Hormone qui se fixe sera limité aussi

Réversibilité

Liaison non covalente,
R – L se dissocie
Concentration dépendante

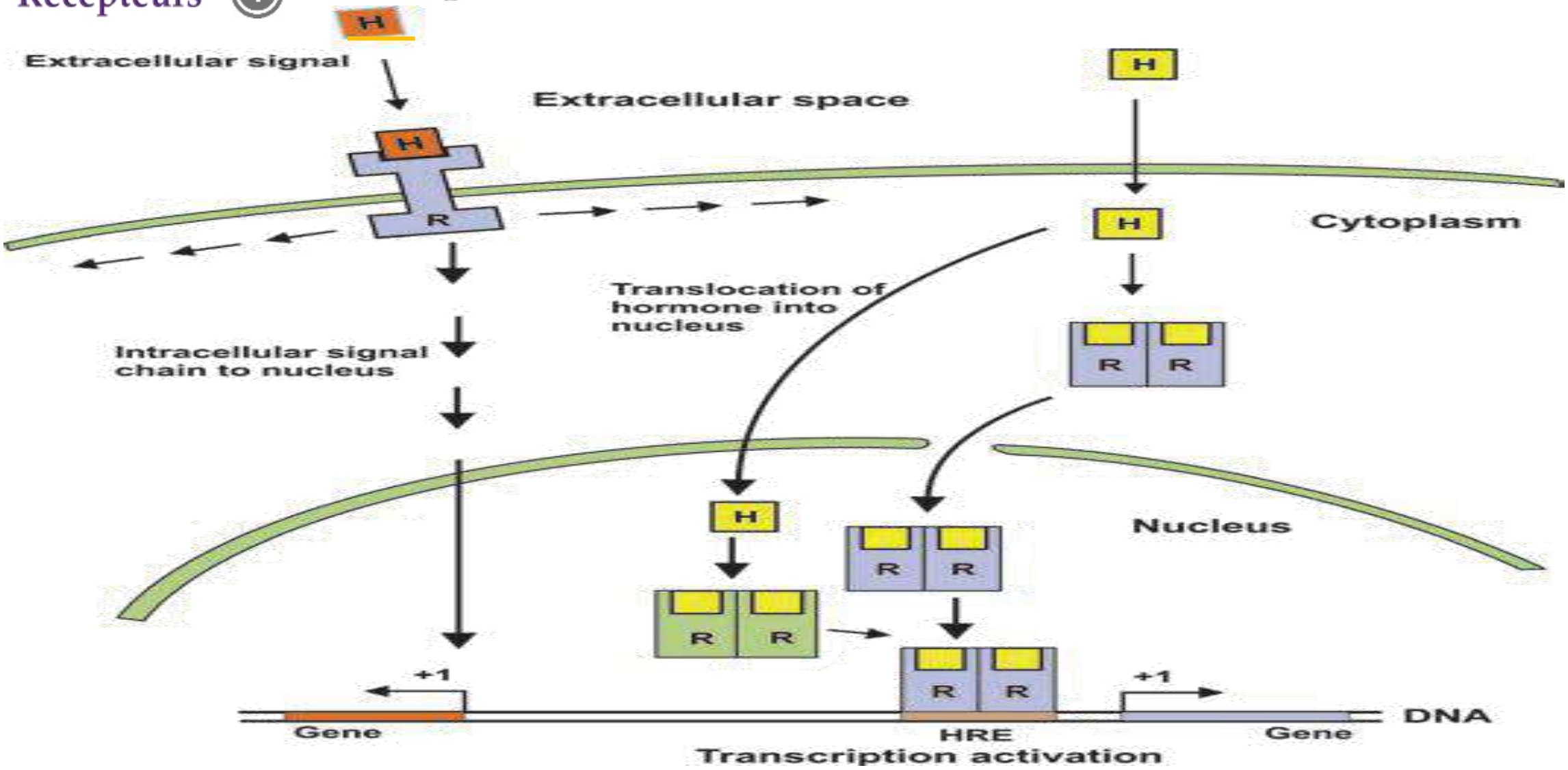
Couplage

La fixation du ligand sur le récepteur transmet un signal

6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

1 Récepteurs

3 Classification



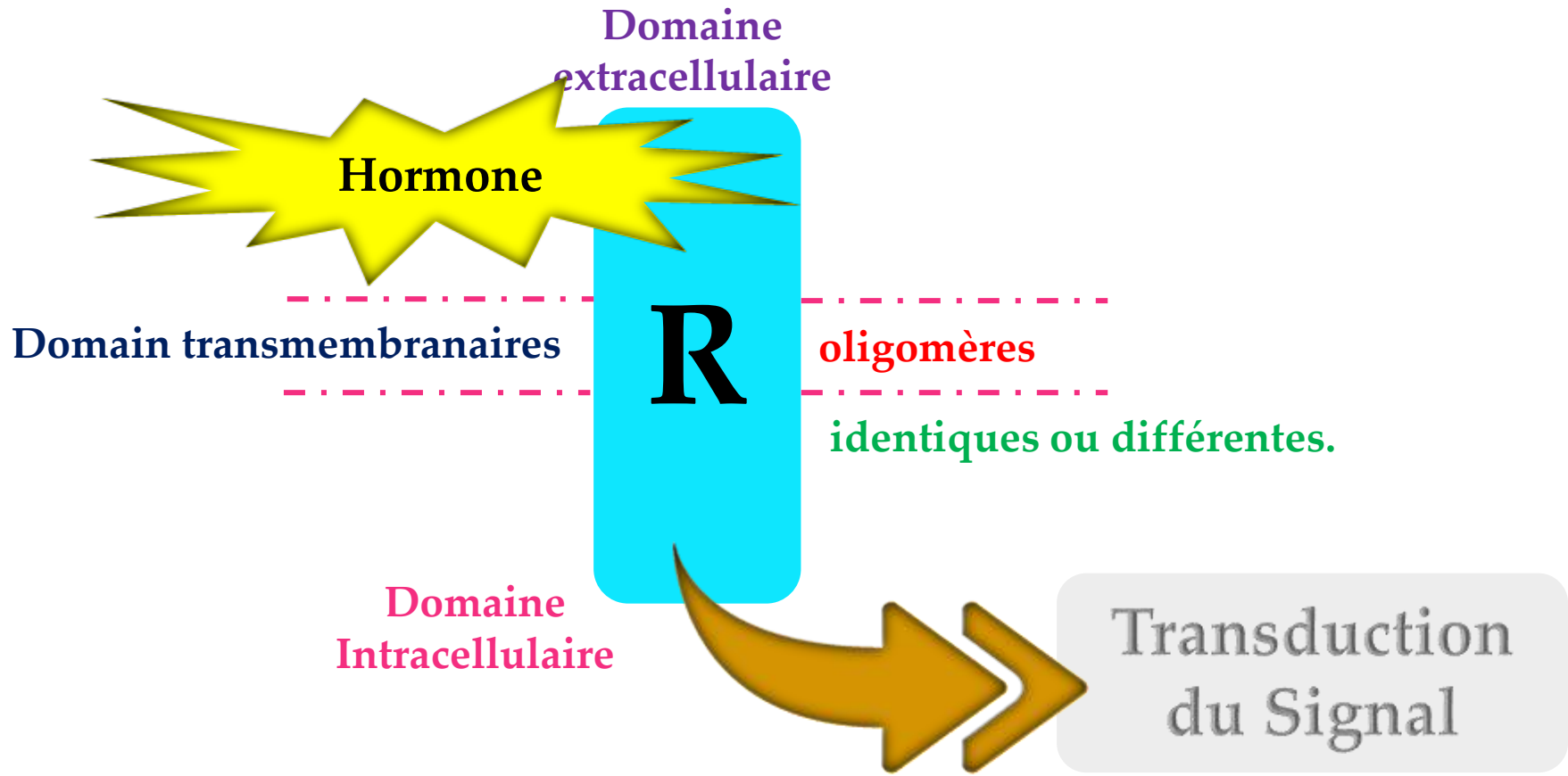
6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

1 Récepteurs

Classification 3

Récepteur Transmembranaire

La plus grande classe de récepteurs

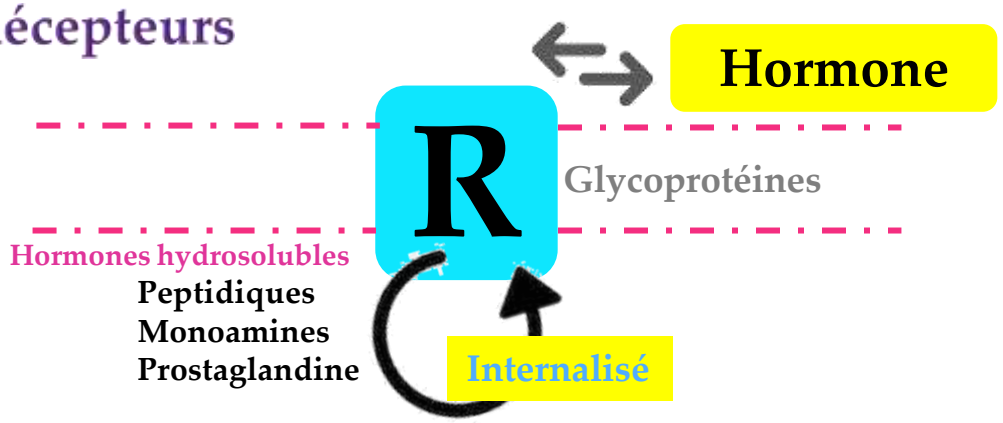


6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

1 Récepteurs

Classification 3

Récepteur Transmembranaire



- Récepteurs canaux ioniques
  - Ionotropiques
- Récepteurs Non canaux ioniques → Récepteurs Non couplés aux protéines G
  - Récepteurs couplés aux protéines G
    - Enzyme ← Effecteurs → Canal Ionique
- Récepteurs enzymes
  - Récepteurs Guanylate cyclase
  - Récepteurs protéine kinase
    - Récepteurs Sérine/thréonine kinase
    - Récepteurs Tyrosine kinase
- Récepteurs couplés a une enzyme
  - Récepteurs couplé a une Tyrosine kinase
  - Récepteurs couplé a une Sérine/thréonine kinase
- Autres récepteurs

6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

1 Récepteurs

Classification 3

Les hormones liposolubles

Stéroïdes
Vitamines LS
Vitamine D

Diffusion

Les hormones liposolubles

MCT8 T

Hormones Thyroïdiennes

R

Protéines

Affinité

R

Protéines

Récepteur Nucléaire

Une architecture protéique caractéristique
cinq à six domaines d'homologie désignés A à F

A/B
C
D
E
F

N - Ter

R

C - Ter

Codés par plus d'un gène

Hormones Thyroïdiennes et œstrogène

Transmettre les signaux de plus d'une hormone

DHT et la testostérone

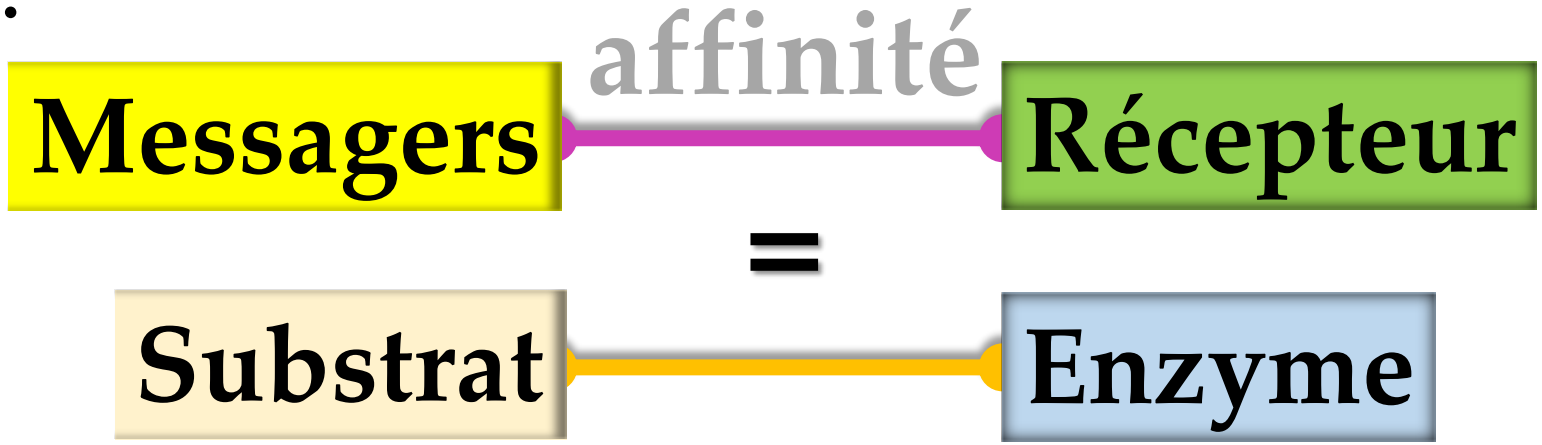
6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

1 Récepteurs

4 L'interaction entre l'hormone et le récepteur

- **Les récepteurs sont les partenaires de liaison spécifiques pour la signalisation des molécules (Hormones).**

- **Les récepteurs sont capables de reconnaître et de lier spécifiquement les messagers en fonction de leur structure chimique.**



6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

1 Récepteurs

4 L'interaction entre l'hormone et le récepteur

$$[\mathrm{H}] + [\mathrm{R}] \rightleftharpoons [\mathrm{HR}], \quad \text{with} \quad K_\mathrm{D} = \frac{[\mathrm{H}] \cdot [\mathrm{R}]}{[\mathrm{HR}]}$$

10^{-6} à 10^{-12} M

6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

1 Récepteurs

4 L'interaction entre l'hormone et le récepteur

L'intensité de la transmission du signal

Concentration du complexe hormone-récepteur

La concentration de l'hormone disponible,
L'affinité de l'hormone pour le récepteur
la concentration du récepteur.

La signalisation du récepteur dépend de :

Concentration hormonale
Concentration du récepteur
Activité et modification du récepteur.

6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

1 Récepteurs

5 Régulation de l'activité du récepteur

L'activité des récepteurs est rigoureusement régulée afin d'adapter la signalisation à l'intensité et à la durée des signaux extra cellulaire.

La concentration du récepteur

Expression du récepteur

L'affinité du récepteur

internalisation

La dégradation ciblée

Activation

Phosphorylation

6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

2 Protéines Adaptatrices

Protéines adaptatrices :

- Ne pas avoir d'activité enzymatique.
- Fournir des sites d'ancrage pour d'autres protéines de signalisation.
- Aide à l'organisation de complexes de signalisation multi protéines.
- Apporter des modifications régulatrices.

6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

2 Protéines Adaptatrices

Grâce a des **domaines structuraux particuliers**, ces protéines adaptatrices **interagissent** avec d'autres **protéines**, voire avec **des lipides membranaires**, assurant leur rôle **d'intermédiaire** entre différents **modules** de signalisation.

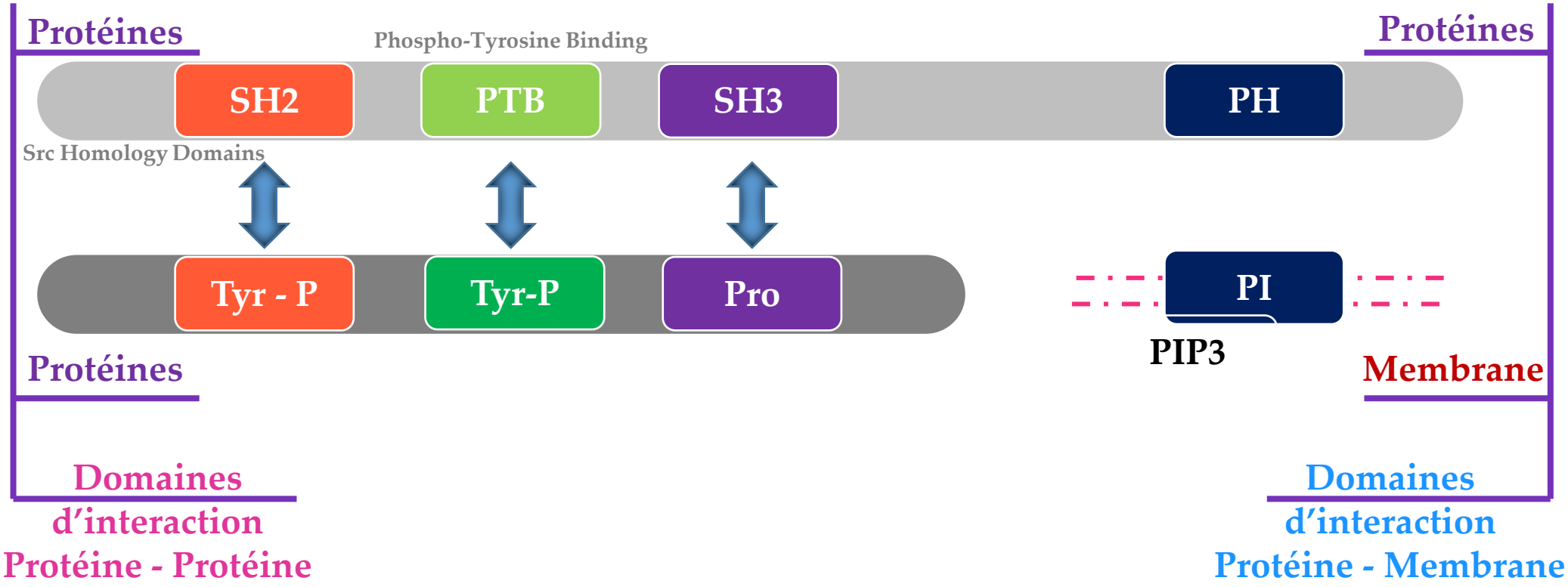
Protéine d'ancrage

Protéine d'échafaudage

Scaffolding protéins

6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

2 Protéines Adaptatrices

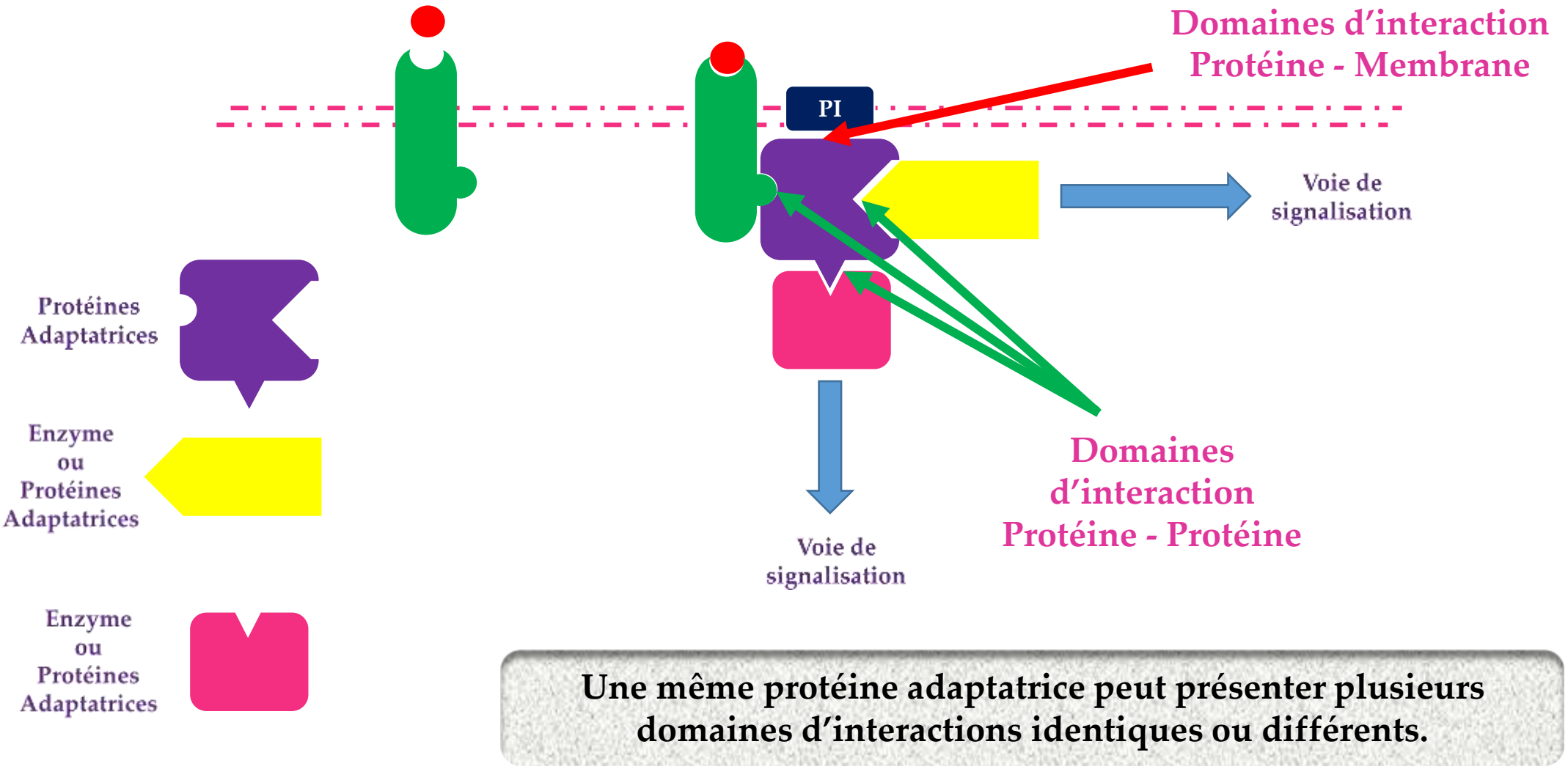


Les domaines Protéine – Protéine, Protéine - membrane ne sont pas propres aux protéines adaptatrices

Autres protéines, Enzymes, Facteurs de transcription

6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

2 Protéines Adaptatrices



Une même protéine adaptatrice peut présenter plusieurs domaines d'interactions identiques ou différents.

6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

2 Protéines Adaptatrices

Protéines Adaptatrices

Sans activité Enzymatique

Protéine à domaine SH2
Protéines Shc , Grb2.

Protéine activatrice GEP
(GTP exchange proteins)
Petites protéines G type Ras

Protéine GAP
(GTPase Activating Proteins)
Intervenant dans l'inactivation des petites protéines G de type Ras.

à activité Enzymatique

Activité enzymatique GTPase

Les petites protéine G

Monomérique (α)

GTP

GDP

VS

R

Grandes Protéines G, Hétérotrimériques (3 sous unité α,β,γ)

6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

3 Enzymes de signalisation

Les enzymes de signalisation sont **au cœur** de la signalisation intracellulaire.

En modifiant d'autres enzymes ou protéines, les enzymes de signalisation **transmettront** le signal ou **mettront fin** à la signalisation.

- Transitions allostériques
- Modifications covalentes
- ciblage membranaire

état inactif ⟷ état actif

6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

3 Enzymes de signalisation

Les enzymes de signalisation les plus importantes sont les

Protéines kinases et **Phosphatases**

La synthèse et la dégradation des seconds messagers, et les GTPasique.

Modification covalente des protéines de signalisation

6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

3 Enzymes de signalisation

Rôles

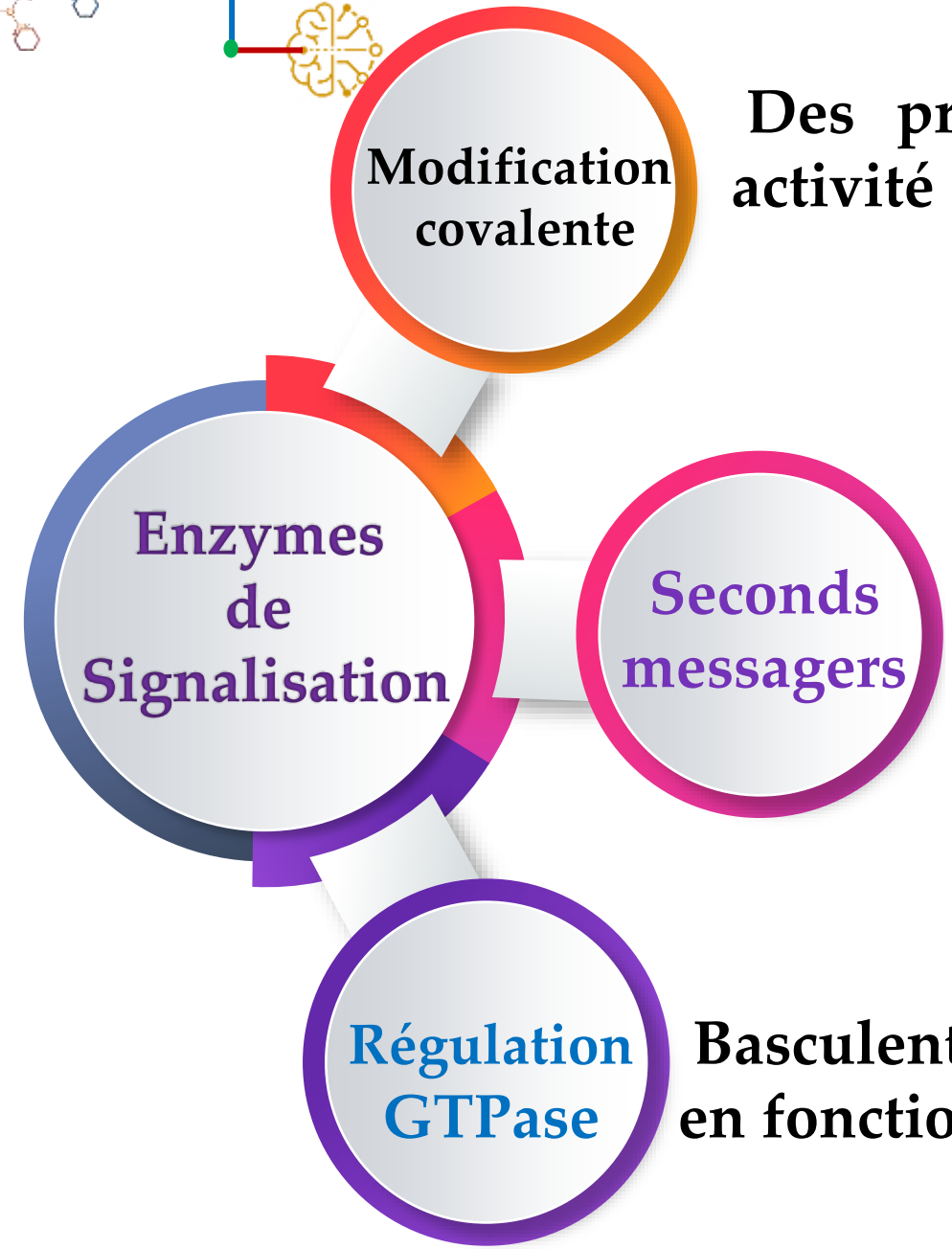
Enzymes de signalisation :

— **Activer** ou **désactiver** d'autres protéines de signalisation

— **Recevoir** et **transmettre** des signaux

— Produire des messagers de faible poids moléculaire, **les deuxième messagers**

— Passer d'un **état actif** à un **état inactif**.



Des protéines de signalisation pour réguler leur activité et leur localisation subcellulaire.

Catalysent la formation, la dégradation ou la libération d'effecteurs de petites molécules

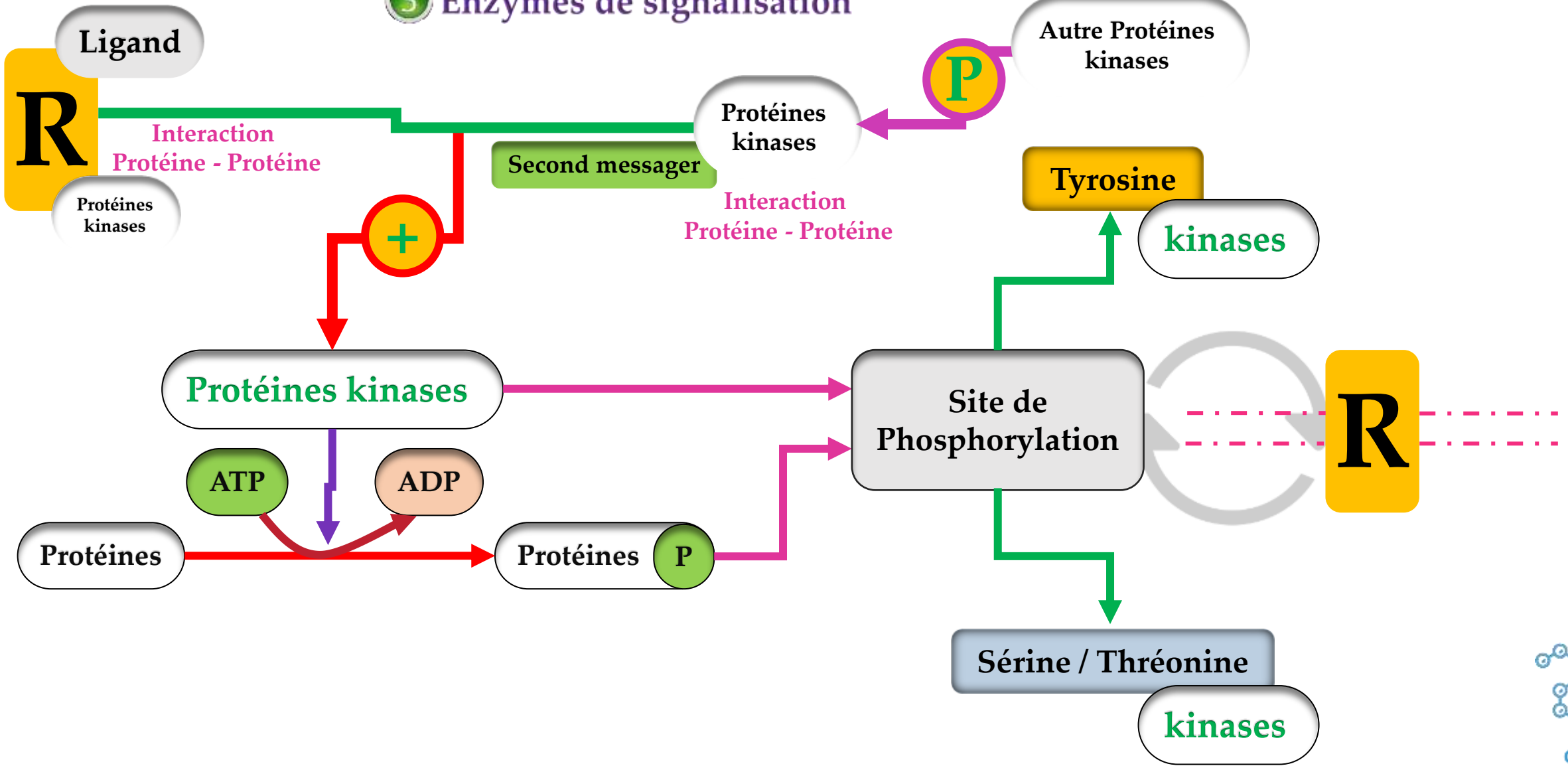
Phospholipases

Adenylyl cyclase

Basculent entre les conformations actives et inactives, en fonction de la liaison de GDP ou GTP.

6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

3 Enzymes de signalisation



6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

3 Enzymes de signalisation

Protéines Kinases

- **Protéine Kinase A** (+) → Enzymes, Canaux Ioniques, Protéine de Cytosquelette, Facteurs de transcription, Récepteurs membranaire
  - *Dépendante de l'AMP cyclique*
- **Protéine Kinase C** (+) → Protéines
  - *Membrane, Diacylglycérol et Ca2++*
  - *Phosphatidylserine*
- **Protéine Kinase B** (+) → Protéines
  - PIP3 | PI | PH
- **CAM - Kinases**
  - *Calcium calmoduline dépendante*
  - (+) → Protéines
- **Protéine Kinase G** (+) → Protéines
  - *Dépendante du GMP*
- **Les MAP - Kinases** (+) → Enzymes, Protéines, Facteurs de transcription
  - *Protéine Ras*

6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

4 Messagers intracellulaires diffusibles : Messagers secondaires

L'activation intracellulaire des enzymes dans une chaîne de signalisation peut conduire à la formation de petites molécules de signalisation diffusables dans la cellule.

Ces molécules de signalisation intracellulaires, appelées

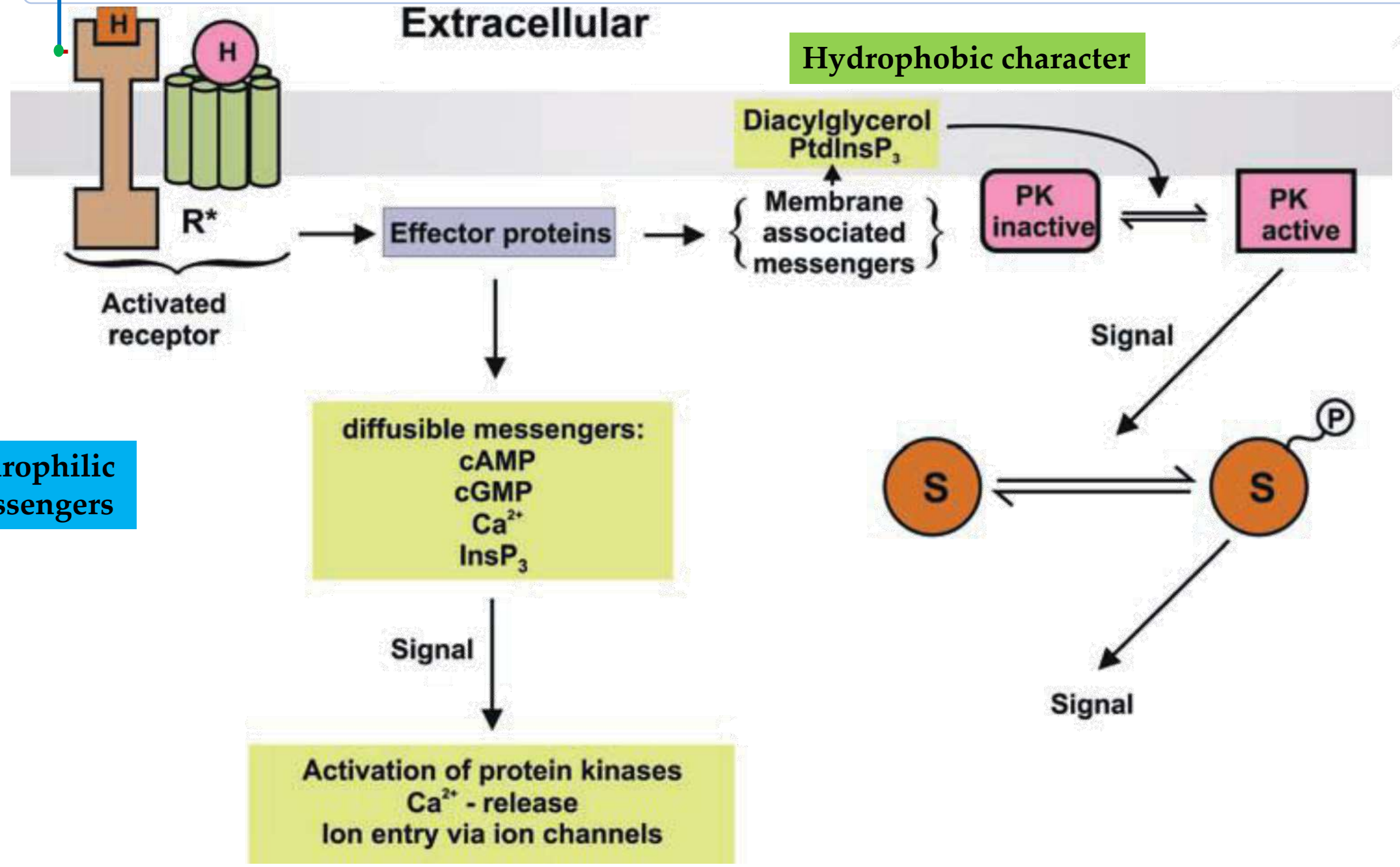
« Second messagers »

6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

4 Messagers intracellulaires diffusibles : Messagers secondaires

Caractéristique

- Peut être formé et inactivé par des réactions enzymatiques
- Peut être libéré (stockage)
- Sont cytosoliques ou localisées au niveau membranaire
- Activent les enzymes de signalisation
- Autorisent l'amplification du signal
- Sont produites et deviennent actives de façon opportune et contrôlée localement.


Extracellular
H
H
R*
Activated receptor
Hydrophobic character
Diacylglycerol
PtdInsP3
Membrane associated messengers
Effector proteins
PK inactive
PK active
Signal
diffusible messengers:
cAMP
cGMP
Ca2+
InsP3
Hydrophilic messengers
S
S
P
Signal
Signal
Activation of protein kinases
Ca2+ - release
Ion entry via ion channels

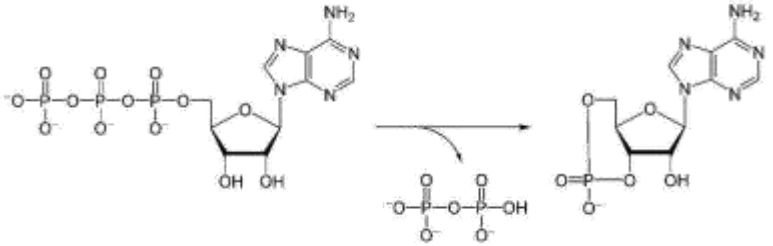
6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

4 Messagers intracellulaires diffusibles : Messagers secondaires

Enzyme

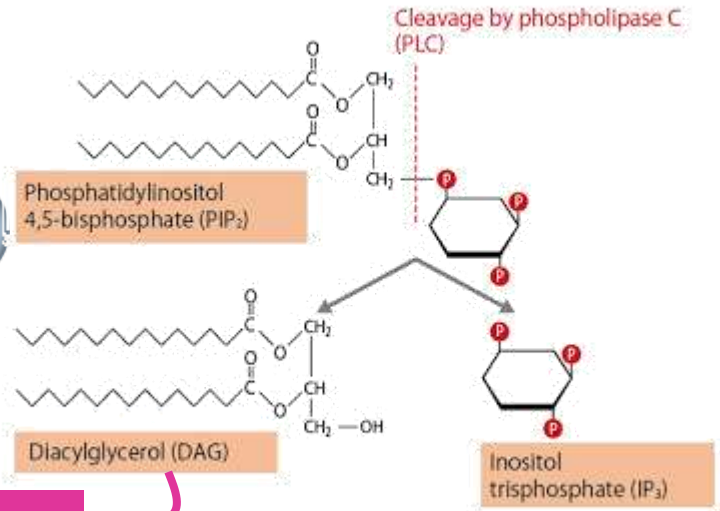
Seconds Messagers

Adénylate Cyclase → AMPc → Protéine Kinase A



Phospholipase C → DAG + IP3

Enzyme Cytosolique a translocation membranaire



DAG → *Molécule hydrophobe* → Protéine Kinase C

IP3 → *Molécule hydrosoluble* → *Récepteur canal calcique RE* → CAM - Kinases

© CSLS/The University of Tokyo

6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

4 Messagers intracellulaires diffusibles : Messagers secondaires

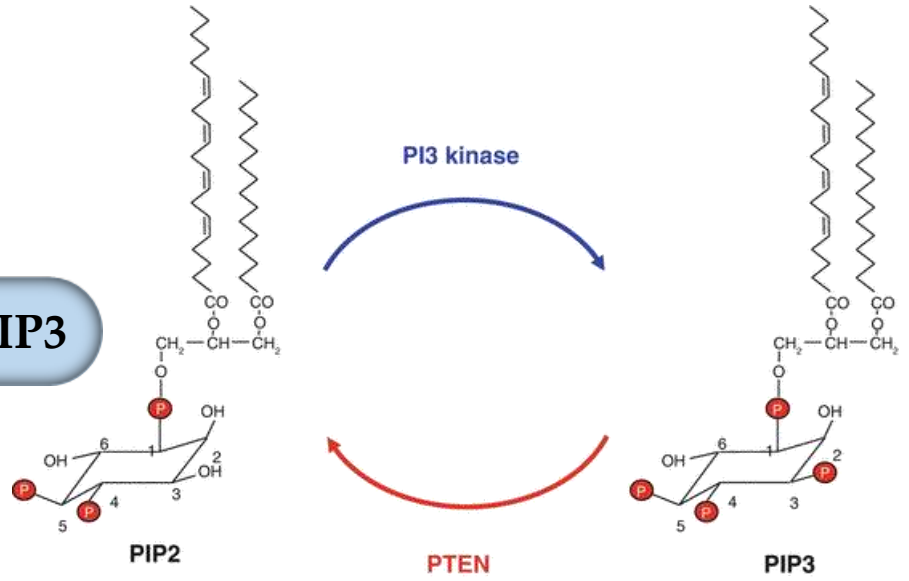
Enzyme

Seconds Messagers

PI3-Kinase

Enzyme Cytosolique a translocation membranaire

PIP3



Protéine Kinase B

Phospholipase A2

Ac. Arachidonique

Eicosanoides

6 Outils moléculaires pour la signalisation intracellulaire

4 Messagers intracellulaires diffusibles : Messagers secondaires

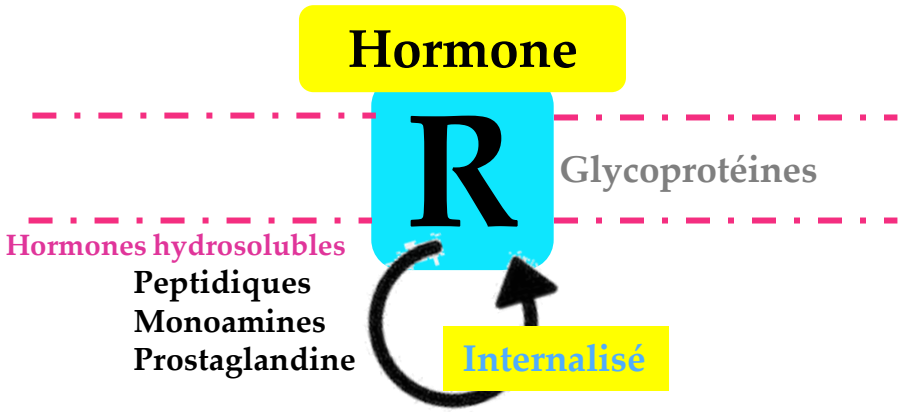
Enzyme

Seconds Messagers

- Guanylate Cyclase → GMPc → Protéine Kinase G
  - Guanylate Cyclase Membranaire
    - BNP
    - ANP
  - Guanylate Cyclase Cytosolique
    - NO
- GMPc Phosphodiéstérase → GMP
  - *Enzyme membranaire*

7 Voies de Signalisation

Récepteur Transmembranaire



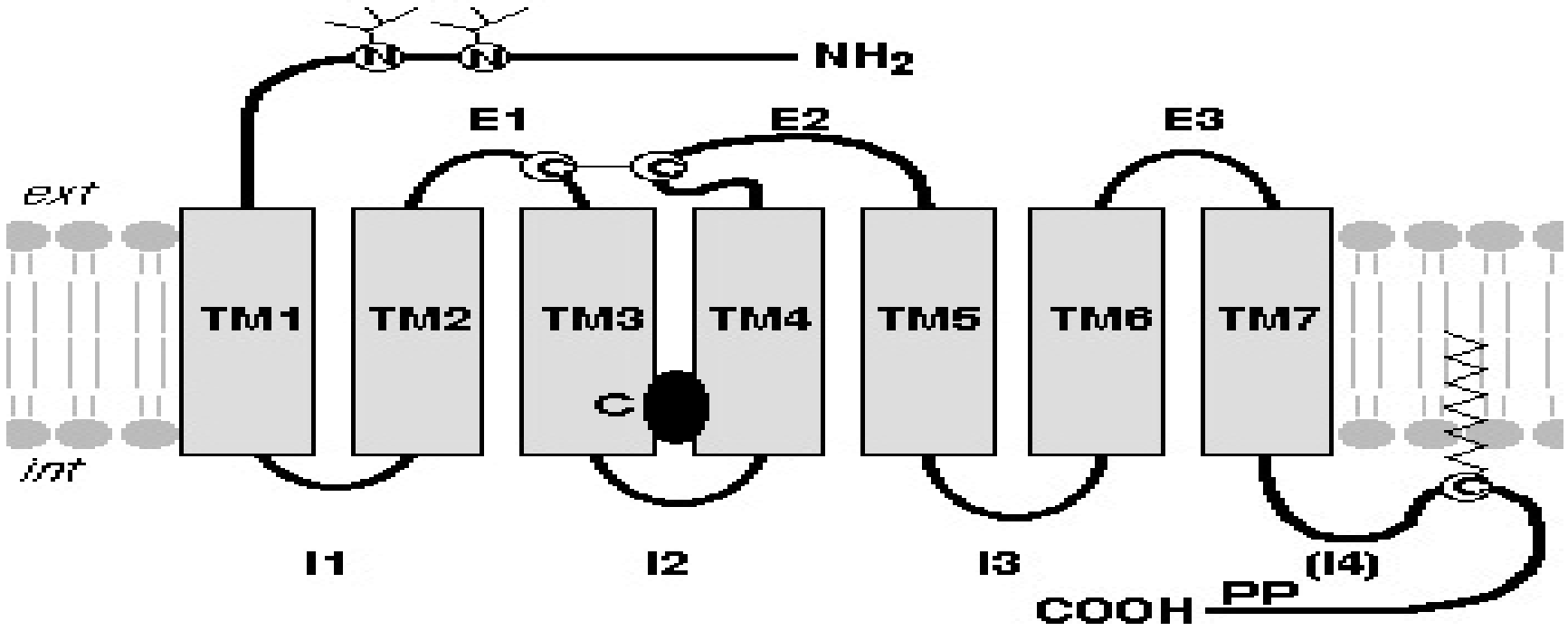
- Récepteurs canaux ioniques
  - Ionotropiques
- Récepteurs Non canaux ioniques → Récepteurs Non couplés aux protéines G
  - Récepteurs couplés aux protéines G
    - Enzyme ← Effecteurs → Canal Ionique
- Récepteurs enzymes
  - Récepteurs Guanylate cyclase
  - Récepteurs protéine kinase
    - Récepteurs Sérine/thréonine kinase
    - Récepteurs Tyrosine kinase
- Récepteurs couplés a une enzyme
  - Récepteurs couplé a une Tyrosine kinase
  - Récepteurs couplé a une Sérine/thréonine kinase
- Autres récepteurs

7 Voies de Signalisation

1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Robert Lefkowitz et Brian Kobilka ont reçu le prix Nobel de Chimie en 2012 pour leurs travaux sur les RCPG.

Actuellement, on recense 826 RCPG chez l'homme. Les séquences codantes de leur gènes représentent plus de 1% du génome.

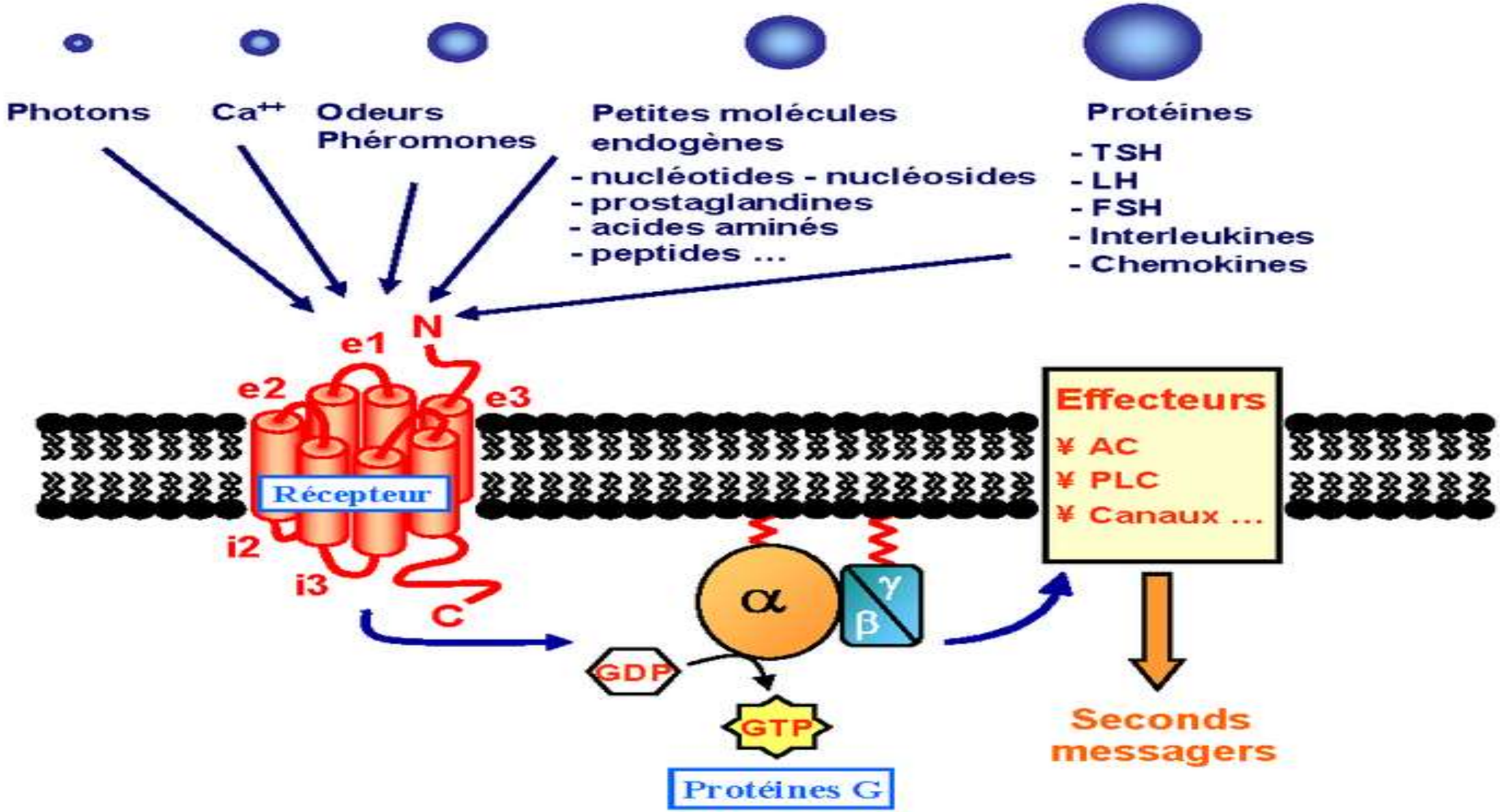


7 Voies de Signalisation

1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

La structure de la grande majorité des RCPG est caractérisée par :

- **L'extrémité N-terminale extracellulaire qui peut subir des modifications post-traductionnelles de type N-glycosylation.**
- **7 hélices α transmembranaires (TM1 à TM7) reliés par 3 boucles intracellulaires (I1, I2, I3) et 3 boucles extracellulaires (El, E2, E3).**
- **Un pont disulfure entre les boucles El et E2.**
- **L'extrémité C-terminale intracellulaire qui possède parfois des sites d'ancrage lipidique dans la membrane (création d'une 4ème boucle, I4)**
- **Cette extrémité peut-être phosphorylée (PP) sur différents résidus par la protéine kinase A, la protéine kinase C ou les GRK ("G-protein-coupled receptor kinases").**


Photons
Ca++
Odeurs
Phéromones
Petites molécules
endogènes
- nucléotides - nucléosides
- prostaglandines
- acides aminés
- peptides ...
Protéines
- TSH
- LH
- FSH
- Interleukines
- Chemokines
N
e1
e2
e3
Récepteur
i2
i3
C
Effecteurs
¥ AC
¥ PLC
¥ Canaux ...
α
γ
β
GDP
GTP
Protéines G
Seconds
messagers

Classe de RCPG	Famille de RCPG	Exemple de ligands
Classe A ("*Rhodopsin like receptor family*"). Ce sont de loin les plus nombreux : à ce jour plus de 700 gènes identifiés chez l'homme. Motifs fortement conservés dans certaines hélices transmembranaires : D(E)RY - TM2 / FxxCWxP - TM6 / NPxxY - TM7. Voir une analyse des relation phylogénétiques des sous-classes A (Pelé *et al.*, 2011)		
Classe A / sous-type 1	Famille 1 / sous-groupe a	Rétinal, odorant, opiacés, β2-adrénergiques, dopaminergiques, histaminiques
Classe A / sous-type 2	Famille 1 / sous-groupe b	bradykinine, angiotensine II, cytokines, thrombine
Classe A / sous-type 3	Famille 1 / sous-groupe c	Hormones, glycoprotéiques
Classe B ("*Secretin like receptor family*")	Famille 2	Calcitonine, sécrétine
Classe C ("*Metabotropic glutamate/pheromone receptor family*")	Famille 3	Glutamate, acide γ-aminobutyrique (GABA), calcium, phéromones
Classe F ("*Frizzled*")	Familles 4 et 5	Phéromones / développement embryonnaire
Les liens ci-dessus renvoient vers la base de données dédiée aux RCPG - GPCRdb.		

7 Voies de Signalisation

1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les protéines G

- Elles ont été découvertes par Alfred G. Gilman et Martin Rodbell (prix Nobel de médecine 1994).
- Les protéines G (G pour "Guanine nucleotide binding proteins") participent à la transduction du signal
- Ce sont des intermédiaires entre les récepteurs d'hormones situés dans la membrane plasmique et les systèmes réactionnels intracellulaires.
- Les protéines G appartiennent à la famille des enzymes GTPases (E.C. 3.6.5) qui hydrolysent la guanosine triphosphate (GTP).

7 Voies de Signalisation

1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les protéines G

Les protéines G sont des protéines hétérotrimétriques liées à la membrane, constituées d'une sous-unités :

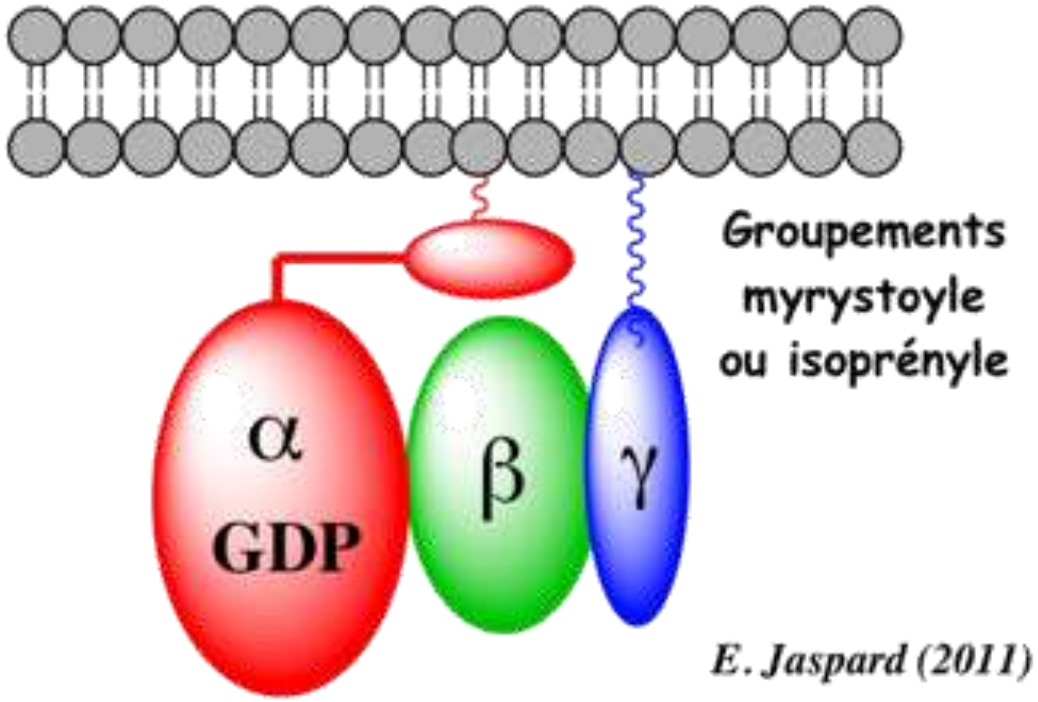
- **Alpha (39 - 46 kDa)**
- **Beta (35 - 39 kDa)**
- **Gamma (8 kDa).**

La famille des GTPases contient des petites protéines G monomériques qui participent à d'autres processus cellulaires : la synthèse des protéines, la division cellulaire, la translocation des protéines au travers de la membrane, le transport des vésicules dans la cellule

7 Voies de Signalisation

1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les protéines G



Deux sous-unités sont directement liées à la membrane :

L'extrémité N-terminale de la sous-unité α

L'extrémité C-terminale de la sous-unité γ sont modifiées par des groupements lipidiques myristoyle et isoprényle.

7 Voies de Signalisation

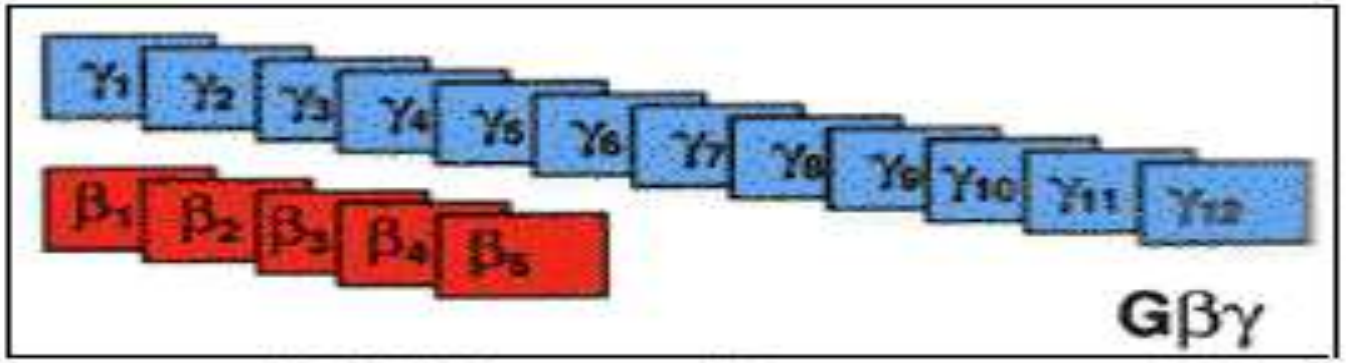
1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les protéines G

Rôles

Les protéines G amplifient le signal :

- **Chaque RCPG stimule de nombreuses molécules de protéines G**
- **Chaque complexe [protéine G - protéine cible] est impliqué dans de nombreuses réactions avant que la protéine G ne soit inactivée.**



αsL1, L2, S1, S2	αolf	(CTX)	Adénylylcyclase Canaux calcium	(+) (+)
αt1 αt2	αgus	(CTX, PTX)	GMPc phosphodiestérase	(+) (+)
αi1 αi2 αi3		(PTX)	Adénylylcyclase Canaux potassium Canaux chlore	(-) (+) (+)
αo1 αo2	αz	(PTX)	Canaux calcium Canaux potassium	(-) (+)
αq αi1 αi4 αi5 αi6			Phospholipase C MAP kinases	(+) (+)
α12 α13			Echangeurs Na+/H+ Phospholipase A2 Canaux calcium (L) c-jun kinases	(+) (+) (+) (+)

1 à 12

1 à 5

Phospholipase A2	(+)
Phospholipase C	(+)
Adénylylcyclase I	(+)
Adénylylcyclase II, IV	(+)
GIRK	(+)
Canaux calcium	(+)
canaux sodium	(+)
MAP kinases	(+)
PI3 kinases	(+)
c-jun kinases	(+)

7 Voies de Signalisation

1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les protéines G

Classification

Les diverses classes de sous unités α

1. la classe Gs ("s" pour stimulateur de l'adénylate cyclase) contient :

- ❖ quatre types de sous unités α, issues d'un épissage alternatif
- ❖ la sous unité Golf (olfacteur) spécifique des récepteurs olfactifs

7 Voies de Signalisation

1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les protéines G

Classification

2. Classe Gi/o ("i" pour inhibiteur de l'adénylate cyclase) contient :

- **Deux types de transducine (αt1, αt2 - cellules en bâtonnet et en cône de la rétine) issues d'un épissage alternatif.**
- **Trois sous unités Gi**
- **Trois sous unités Go ("o" pour "other")**
- **La sous unité Gz**

7 Voies de Signalisation

1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les protéines G

Classification

3. La classe Gq/11 (stimulateur de la phospholipase C)

Contient les sous unités Gq, G11, G14, G15et G16

4. La classe G12a (régulation du cytosquelette et de certains processus liés au mouvement)

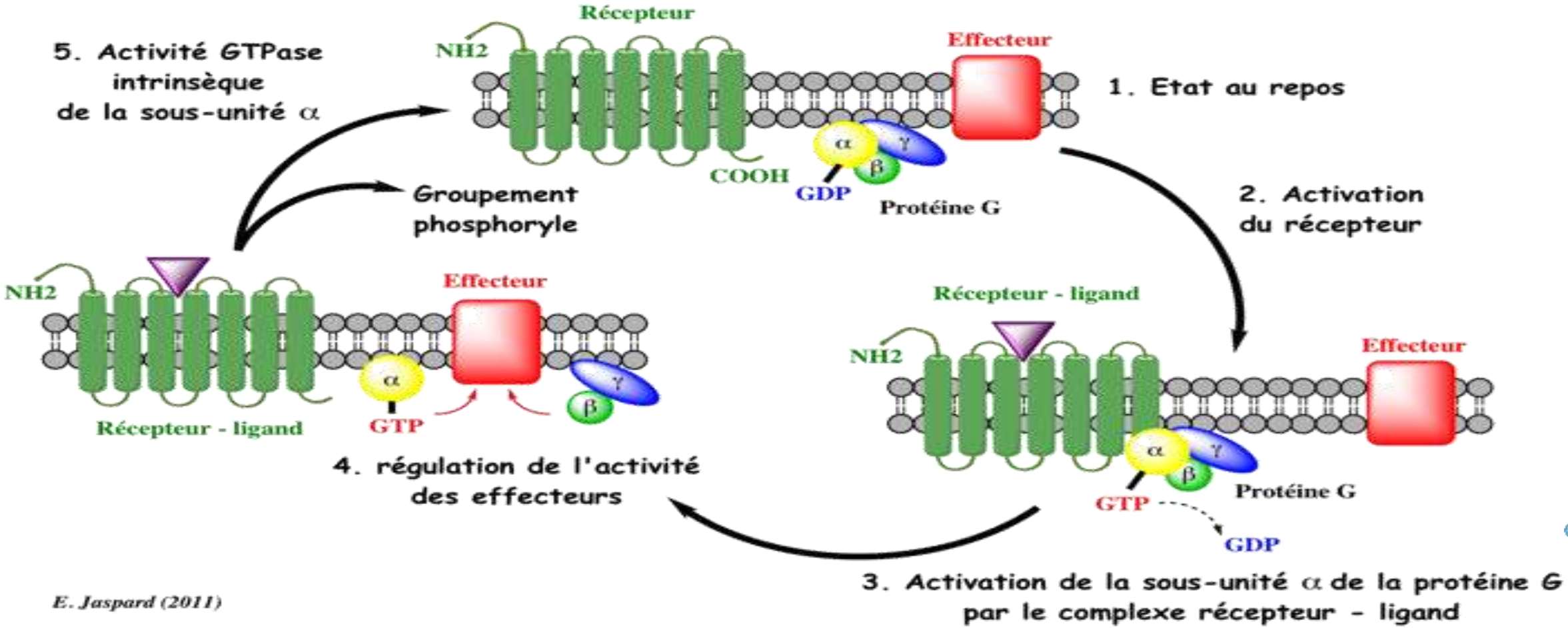
Contient les sous unités G12et G13

7 Voies de Signalisation

1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les protéines G

Activation - désactivation des protéines G



E. Jaspard (2011)

7 Voies de Signalisation

1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les protéines G | Activation - désactivation des protéines G

Le mécanisme est le suivant : quand une hormone se fixe à son récepteur sur la face externe de la membrane plasmique, celui-ci change de conformation

- Le récepteur peut alors se fixer à une protéine G (inactive - chargée en GDP) située sur la face interne de la membrane plasmique.
- Le GDP est remplacé par le GTP activant ainsi la protéine G.
- Les sous-unités β et γ forment un complexe libéré de la sous-unité α après l'échange du GDP en GTP.
- Une fois activée, la sous-unité α se dissocie du récepteur et se fixe à sa protéine cible appelée effecteur en l'activant.

7 Voies de Signalisation

1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les protéines G | Activation - désactivation des protéines G

- L'activité GTPase de la sous-unité α hydrolyse le GTP ce qui entraîne la réassociation des 3 types de sous-unités de la protéine G. La protéine G retrouve sa conformation liant le GDP et elle est de nouveau inactive.

- L'activité d'hydrolyse des groupements phosphates des protéines G est faible. Les protéines GAP ("GTPase-Activating Proteins" ou " GTPase-Accelerating Proteins") stimulent l'activité GTPase de la sous-unité α.

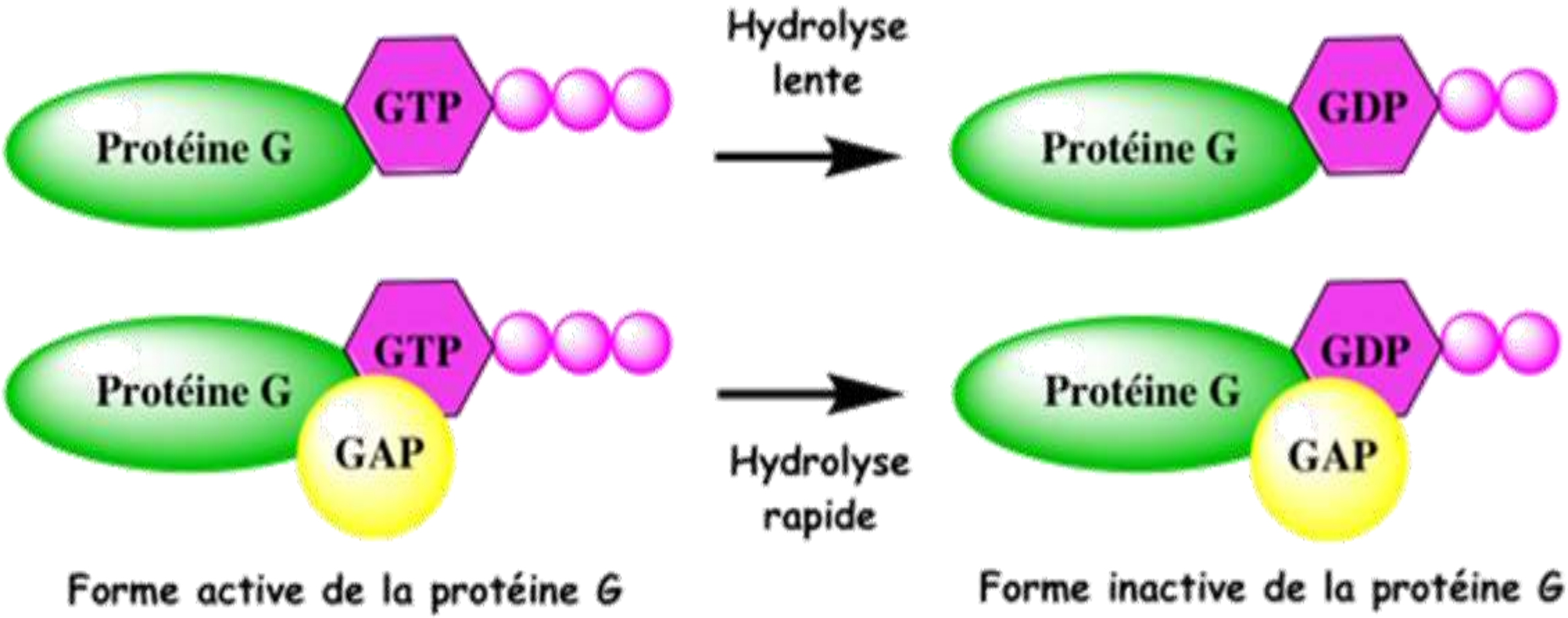
- Elles contribuent donc à la terminaison du cycle en accélérant l'hydrolyse du GTP

7 Voies de Signalisation

1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les protéines G

Activation - désactivation des protéines G

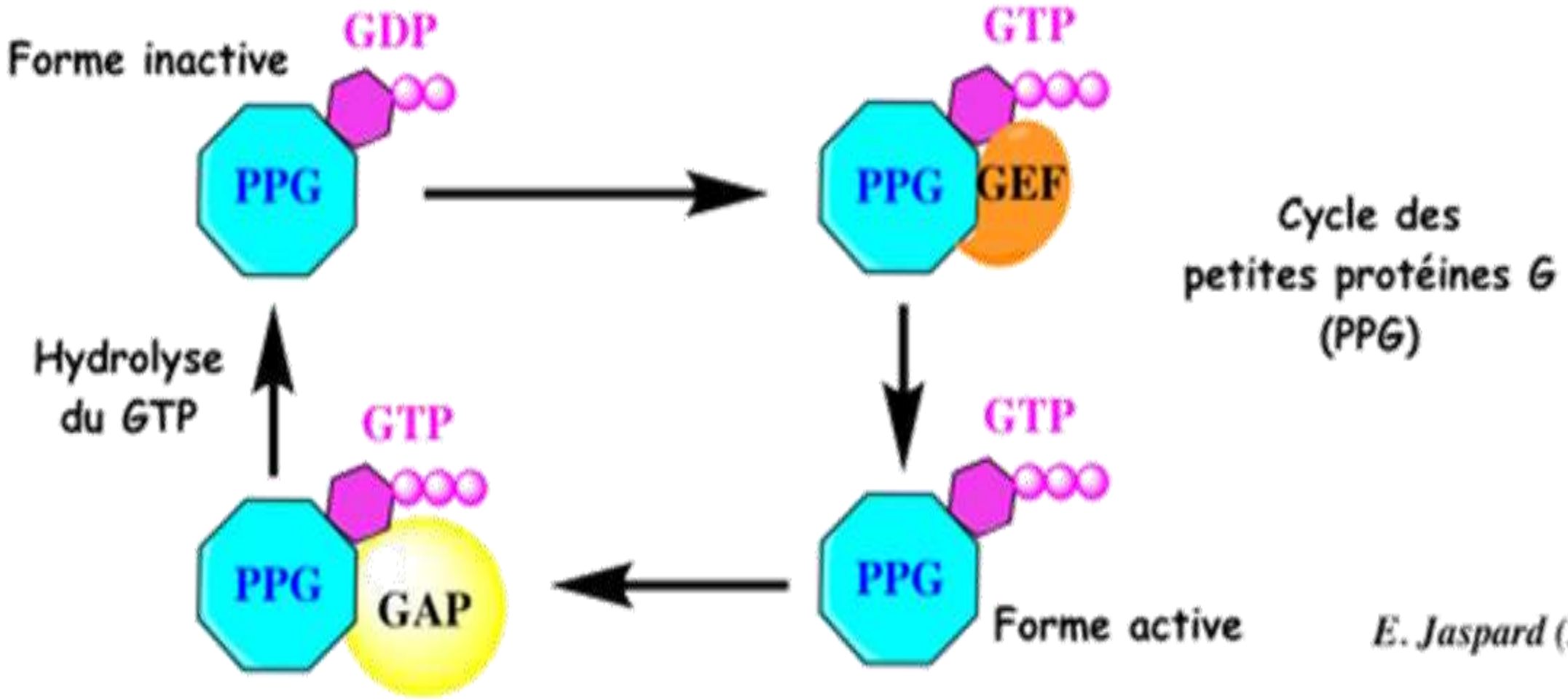


7 Voies de Signalisation

1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les protéines G

Activation - désactivation des protéines G

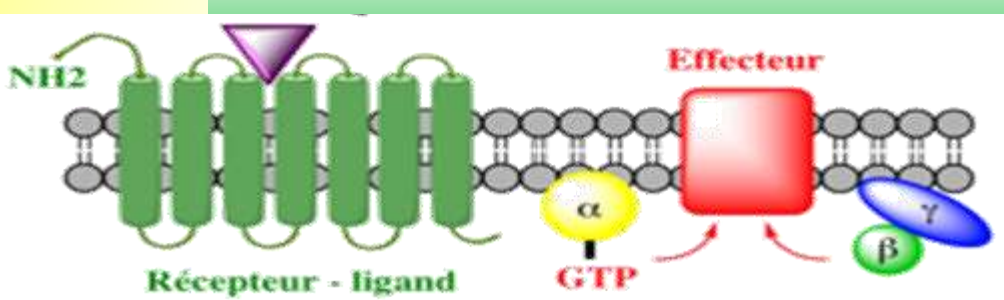


7 Voies de Signalisation

1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les protéines G

Activation - désactivation des protéines G



1er facteur de la multiplicité des voies de signalisation

Le couplage du récepteur à plusieurs sous-types de protéines G différentes.

2eme facteur de la multiplicité des voies de signalisation

Les sous-unités [β - γ] peuvent agir sur des effecteurs différents de ceux reconnus par la sous-unité α, après l'activation et la dissociation des sous-unités.

Adénylate Cyclase Phospholipase C Phospholipase A2 GMPc phosphodiéstérase

Canaux Ionique

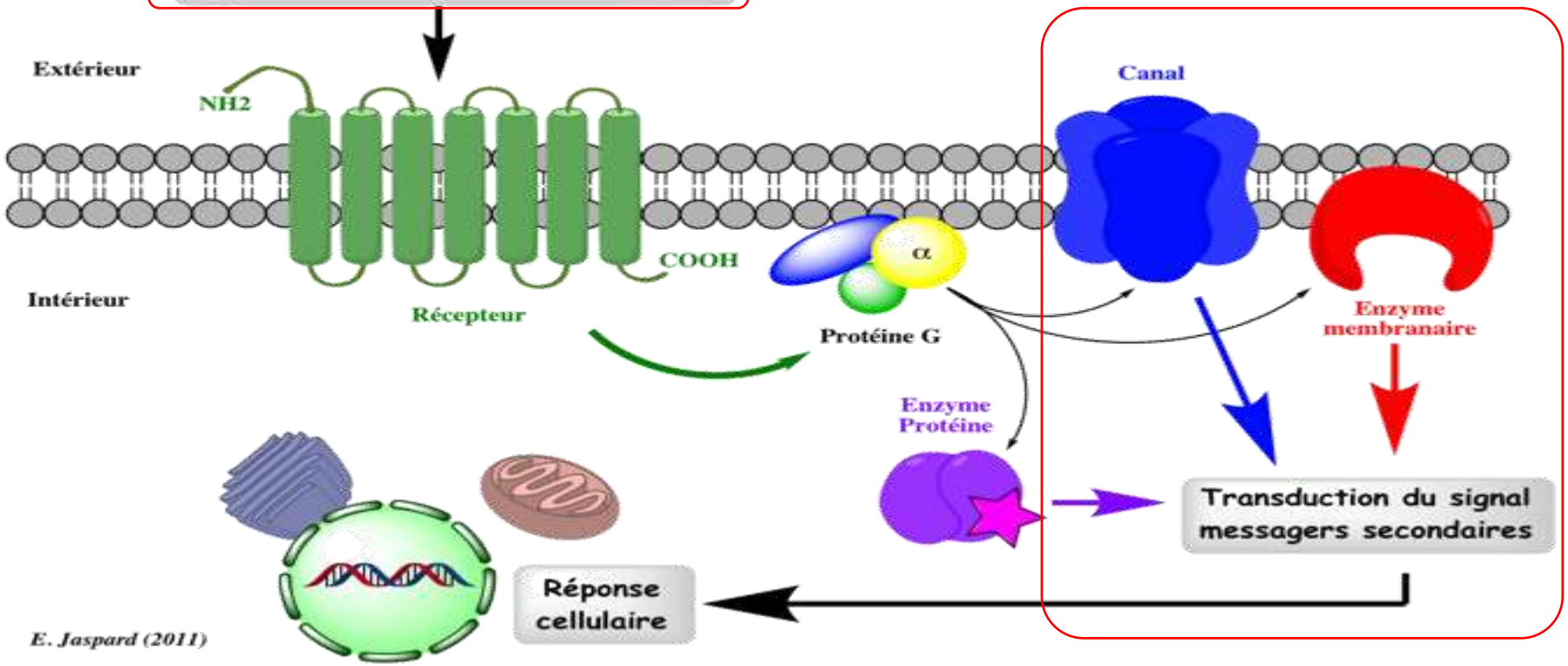
7 Voies de Signalisation

1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

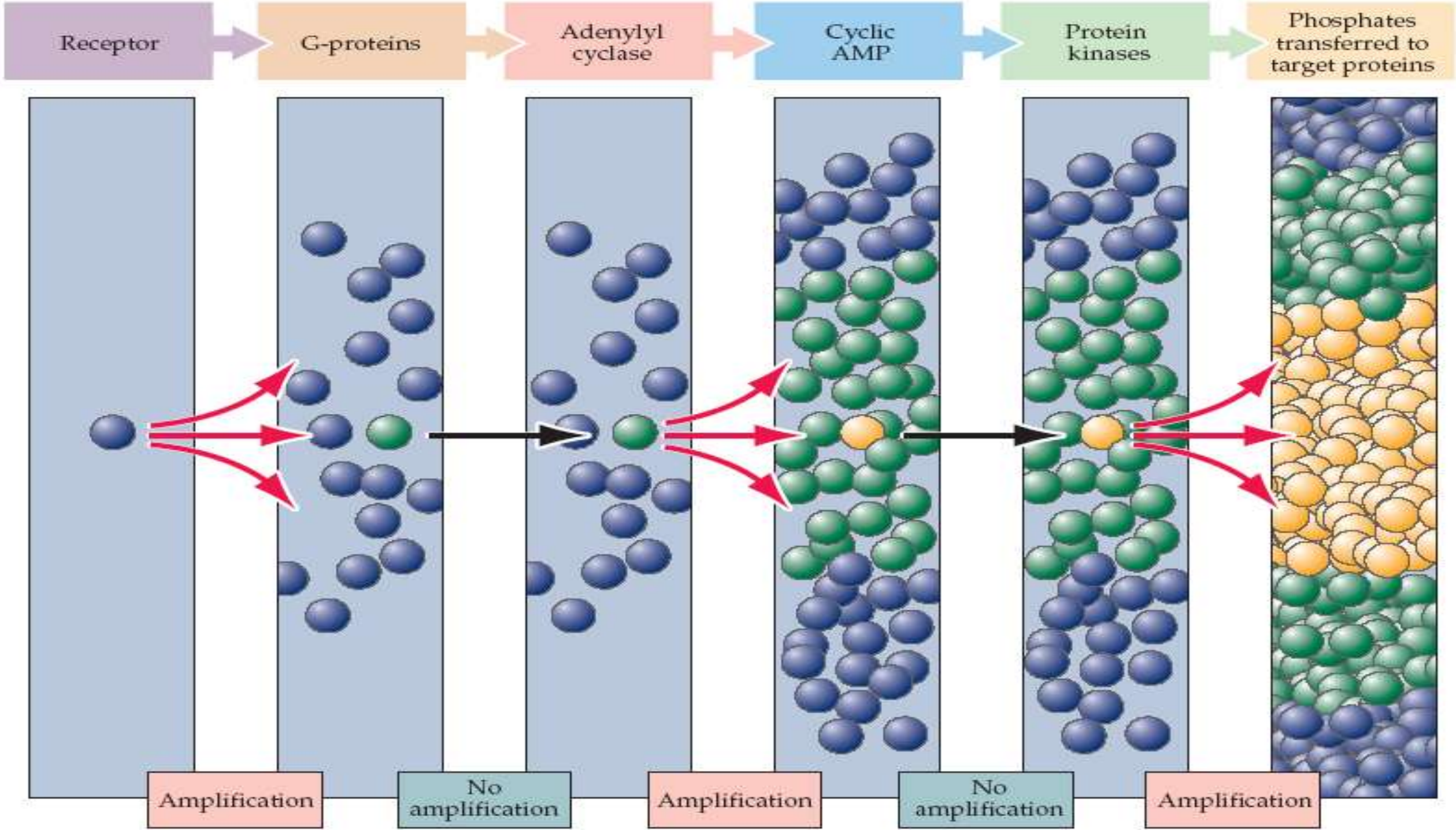
Les protéines G | **Activation - désactivation des protéines G**

L'activation des récepteurs couplés aux protéines G entraîne une cascade d'événements :

l'activation d'un récepteur par son ligand



activation ou inhibition par la protéine G d'une protéine effectrice


Receptor
G-proteins
Adenylyl cyclase
Cyclic AMP
Protein kinases
Phosphates transferred to target proteins
Amplification
No amplification
Amplification
No amplification
Amplification

7 Voies de Signalisation

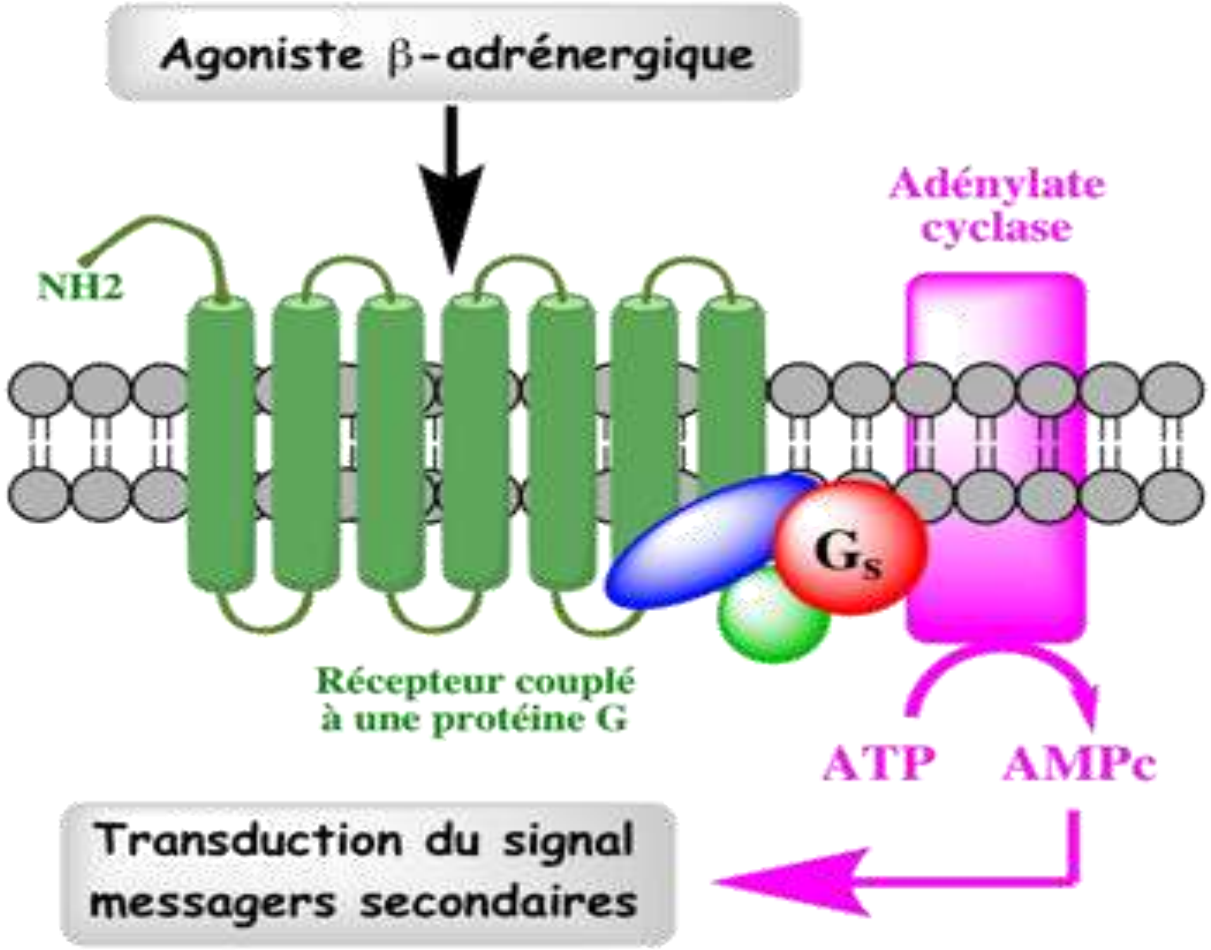
1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les protéines G

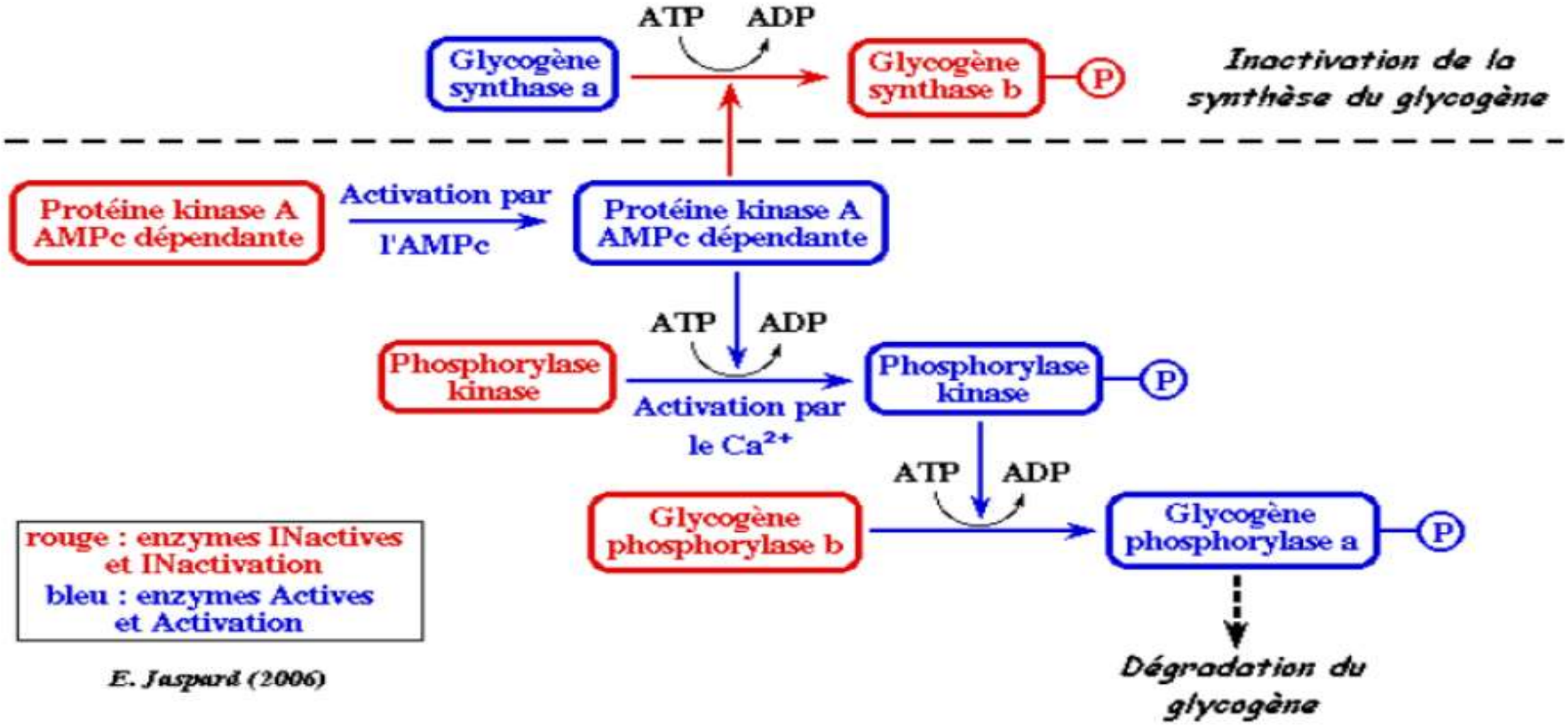
Exemples de transduction de signaux par des récepteurs couplés aux protéines G

Le récepteur β-adrénergique s'associe avec la protéine Gs qui le couple à l'adénylate cyclase (AC).

L'AC produit l'AMP cyclique (AMPc) qui exerce ses effets par l'intermédiaire d'une protéine kinase AMPc dépendante.



Voie de signalisation induite par l' AMPc dans les hépatocytes



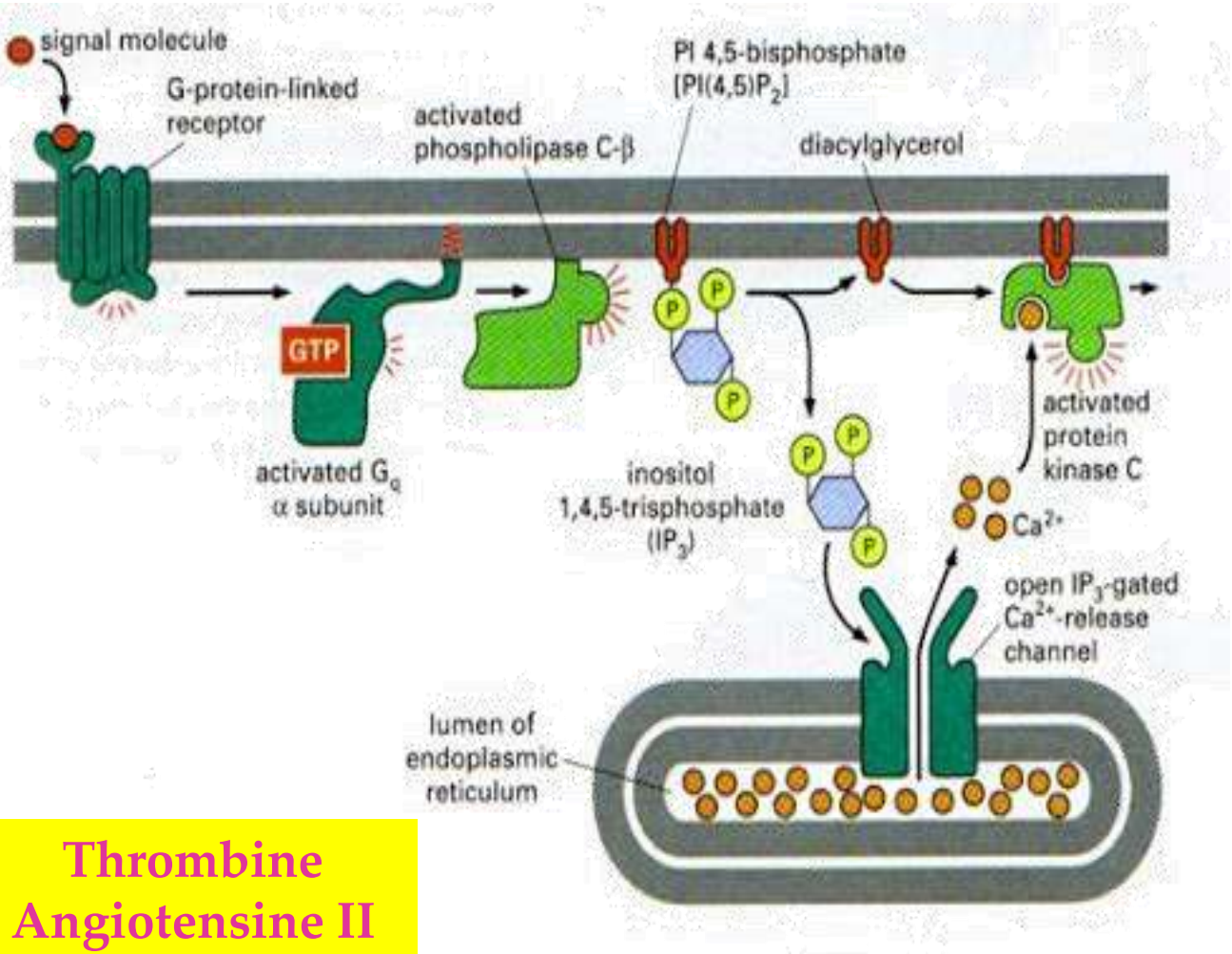
E. Jaspard (2006)

7 Voies de Signalisation

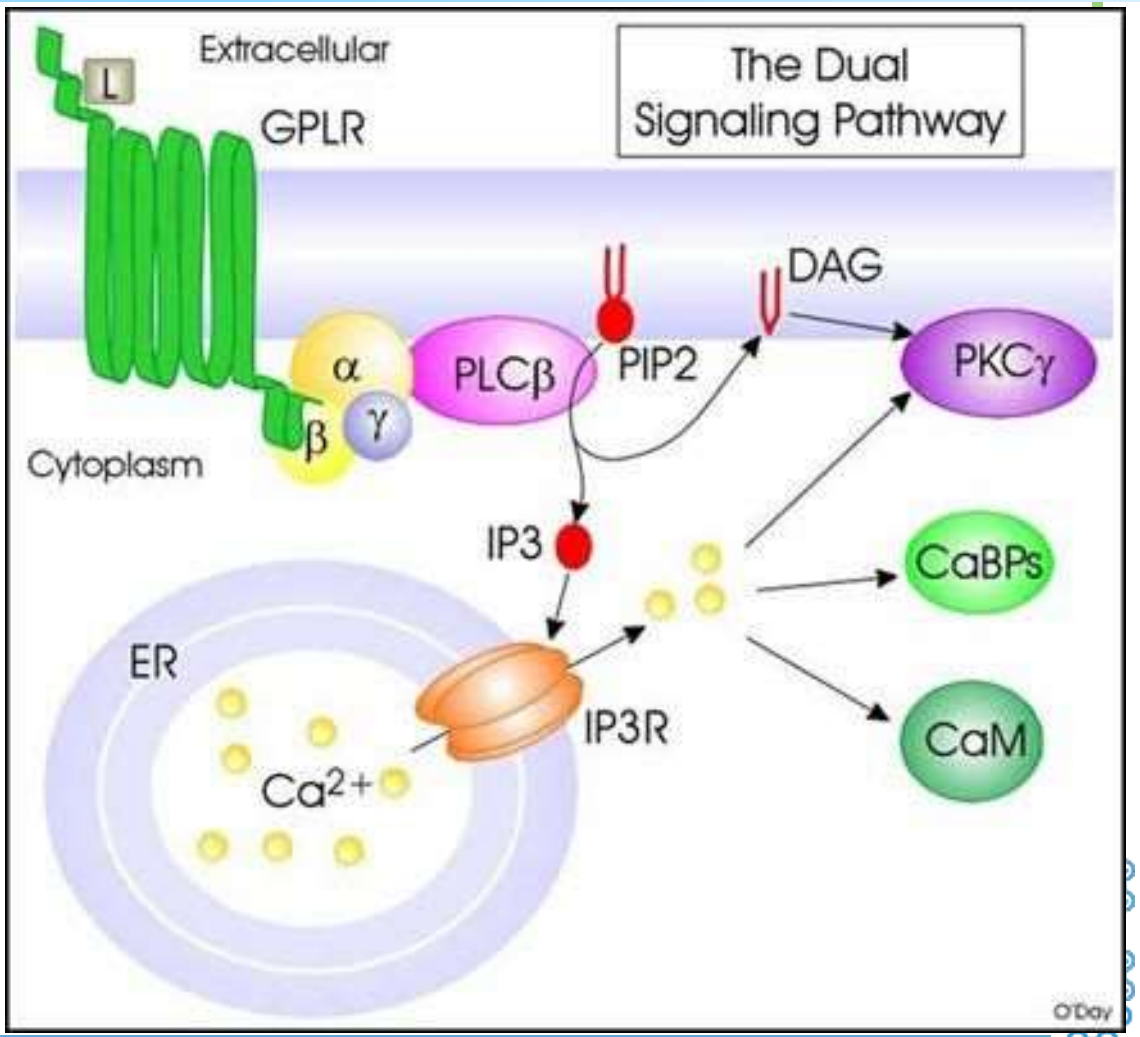
1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

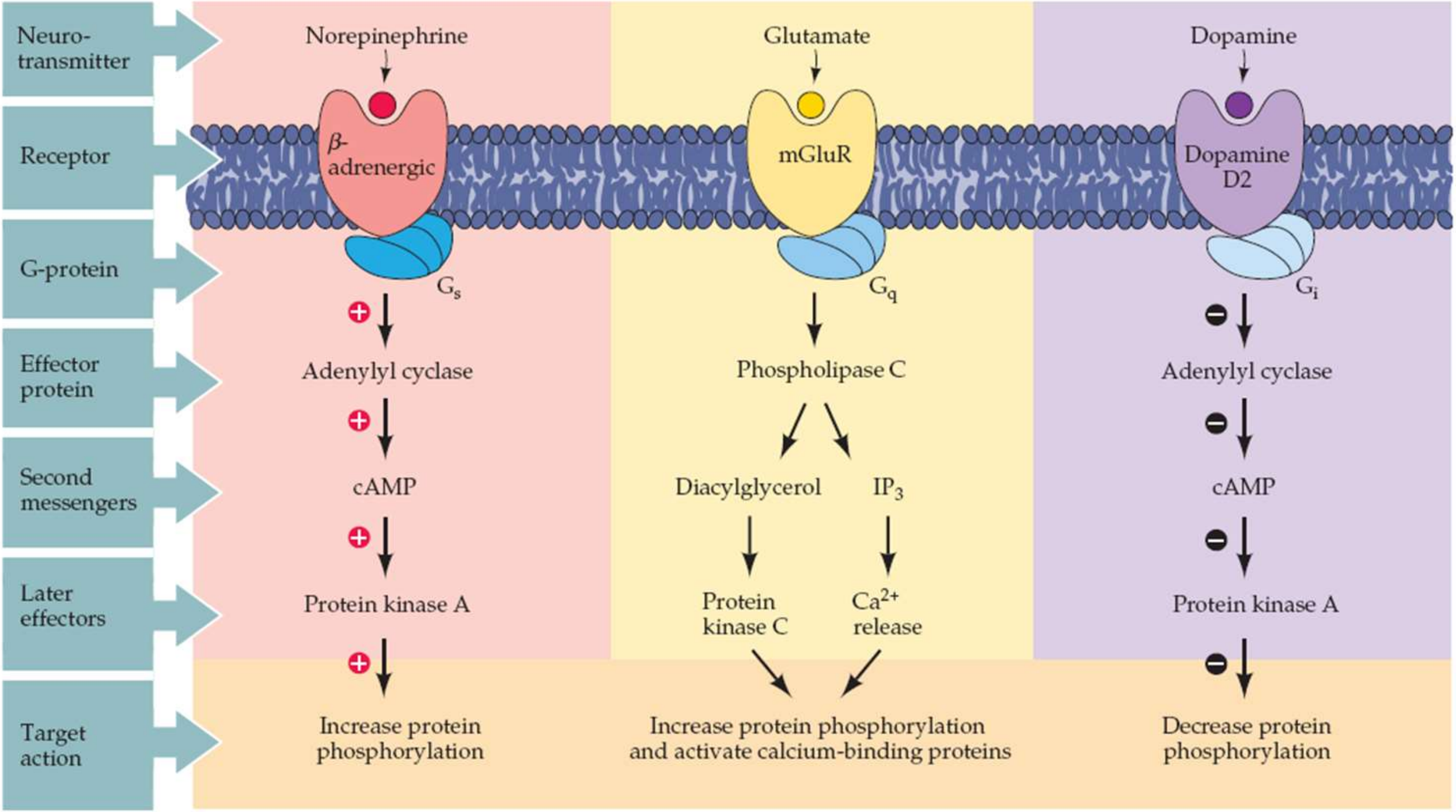
Les protéines G

Exemples de transduction de signaux par des récepteurs couplés aux protéines G



Thrombine
Angiotensine II



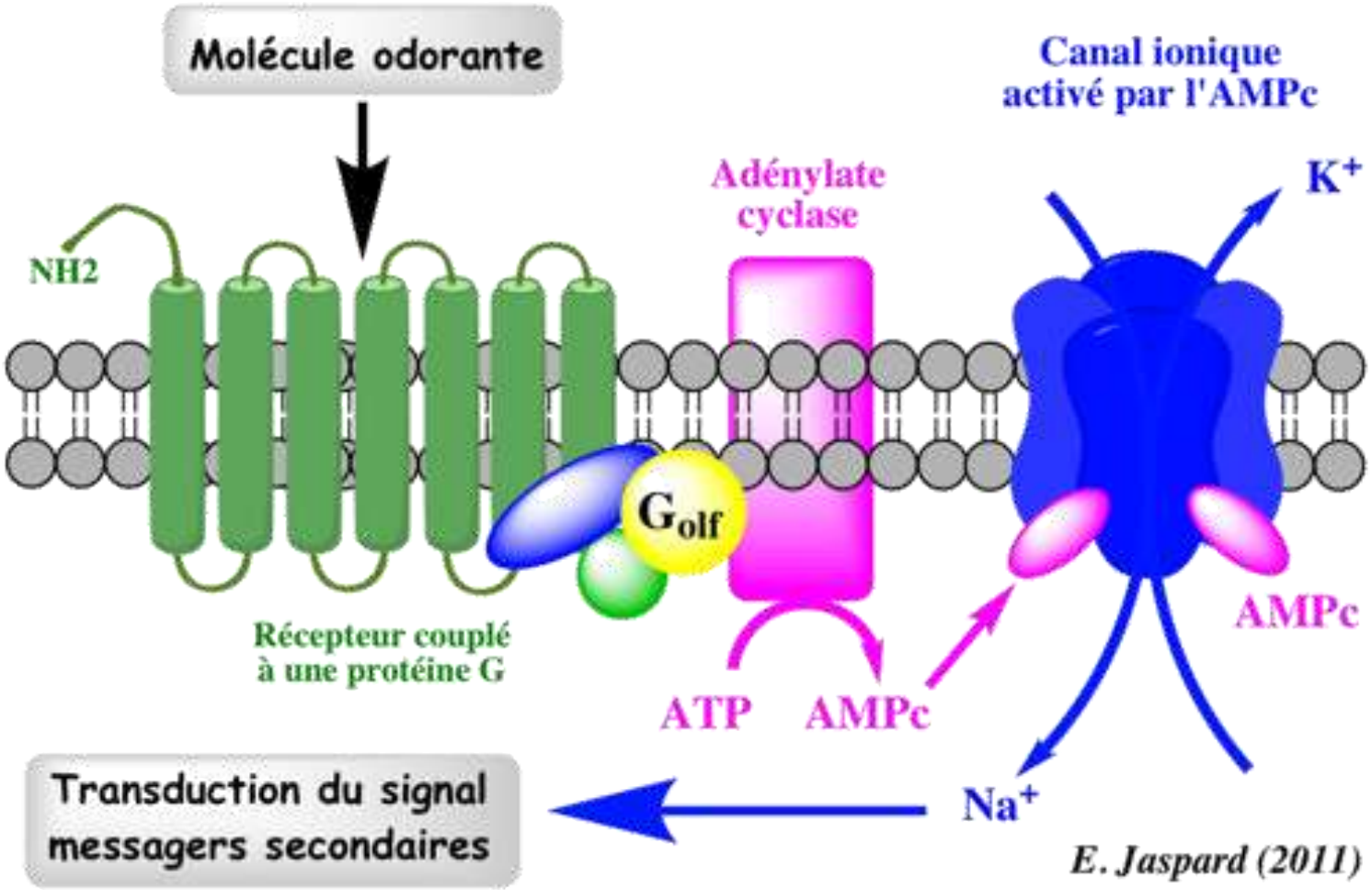

Neuro-transmitter
Receptor
G-protein
Effector protein
Second messengers
Later effectors
Target action
Norepinephrine
β-adrenergic
G_s
Adenylyl cyclase
cAMP
Protein kinase A
Increase protein phosphorylation
Glutamate
mGluR
G_q
Phospholipase C
Diacylglycerol
IP_3
Protein kinase C
Ca^{2+} release
Increase protein phosphorylation and activate calcium-binding proteins
Dopamine
Dopamine D2
G_i
Adenylyl cyclase
cAMP
Protein kinase A
Decrease protein phosphorylation

7 Voies de Signalisation

1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les protéines G

Exemples de transduction de signaux par des récepteurs couplés aux protéines G



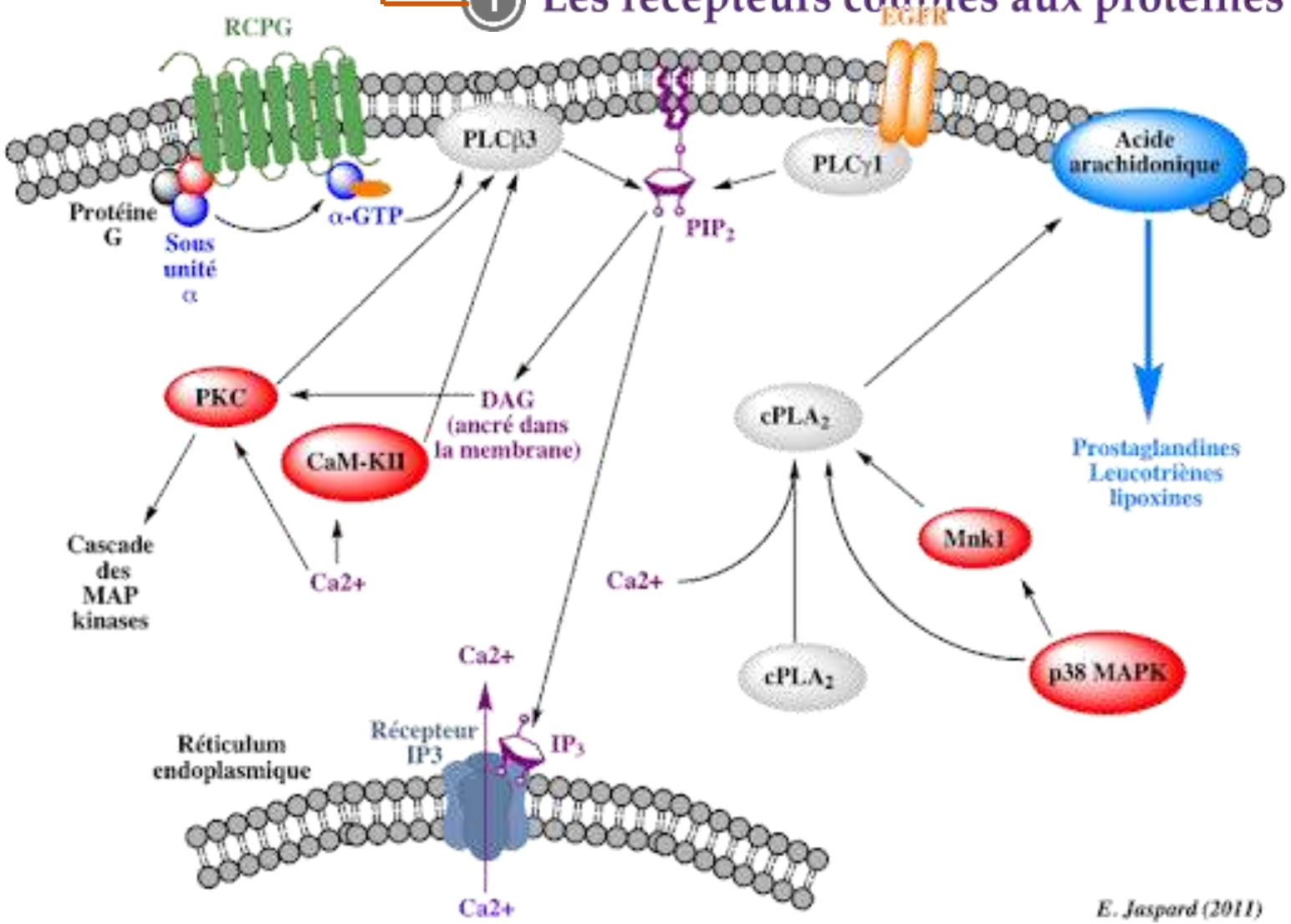
Dans le système olfactif, les récepteurs des odeurs s'associent à une unique protéine G appelée Golf.

Cette protéine G couple le récepteur à une forme d'adénylate cyclase propre aux neurones olfactifs.

La formation d'AMPc ouvre un canal ionique Na+ - K+.

7 Voies de Signalisation

1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)



Phospholipase A2

Ac. Arachidonique

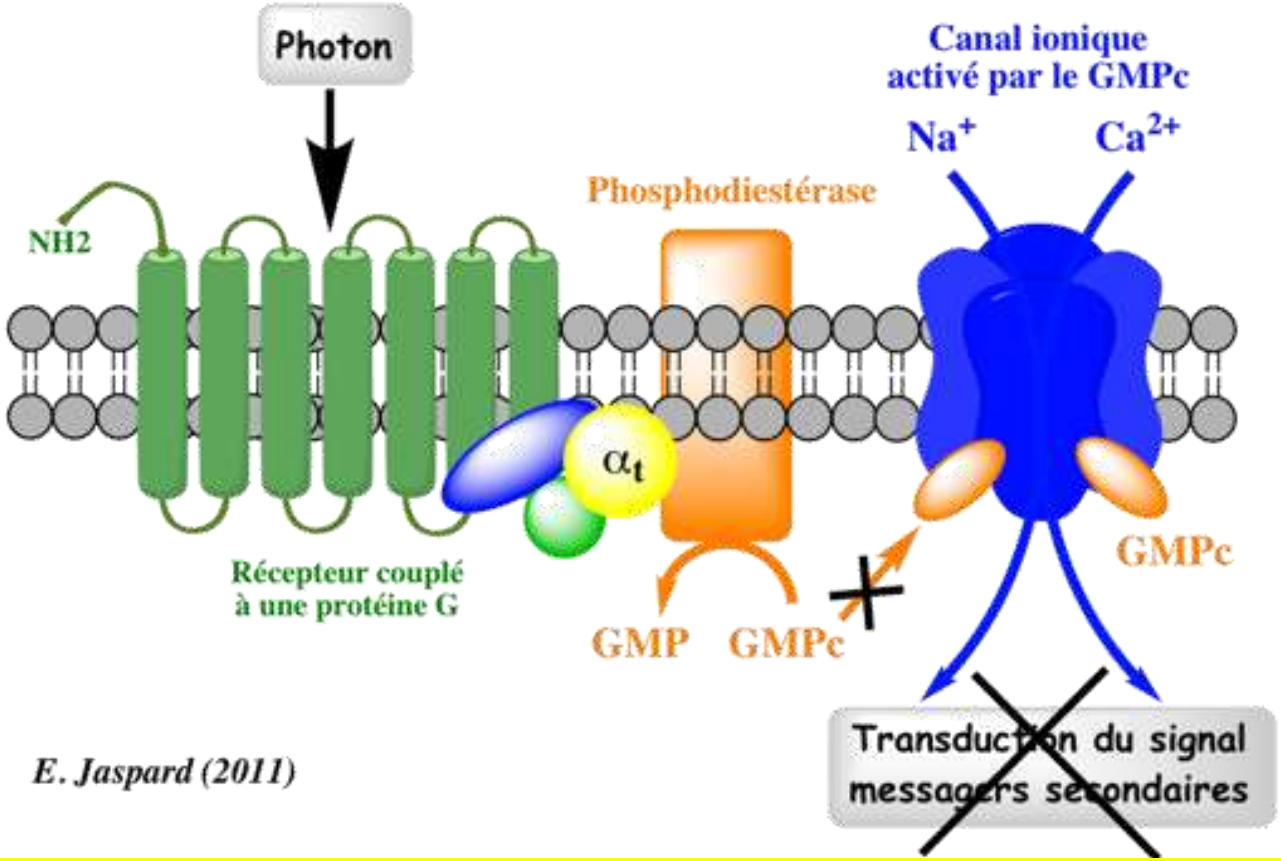
Eicosanoides

7 Voies de Signalisation

1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les protéines G

Exemples de transduction de signaux par des récepteurs couplés aux protéines G



E. Jaspard (2011)

Dans le système de la vision, la rhodopsine (pour les bâtonnets) et 3 opsines distinctes (pour les cônes sensibles aux couleurs) servent de récepteurs pour la lumière.

La molécule qui absorbe le photon est le 11-cis-rétinal lié de manière covalente à une lysine dans la 7è hélice transmembranaire.

Des mutations affectant les gènes codant pour les opsines conduisent à ne plus pouvoir distinguer les couleurs (daltonisme).

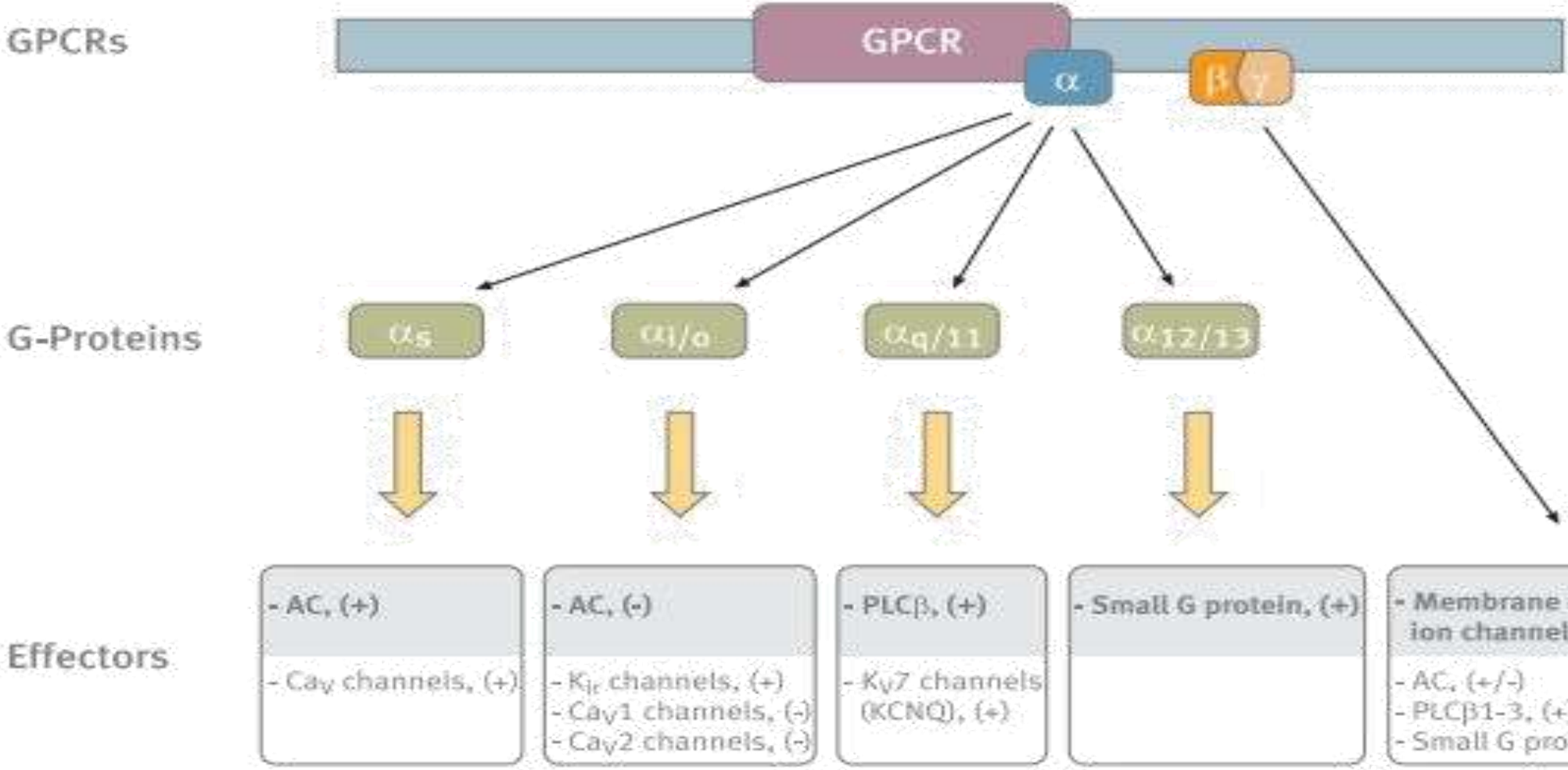
Le récepteur s'associe à une protéine G appelée transducine (αt1, αt2) qui active la phosphodiéstérase (PDE).

7 Voies de Signalisation

1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les protéines G

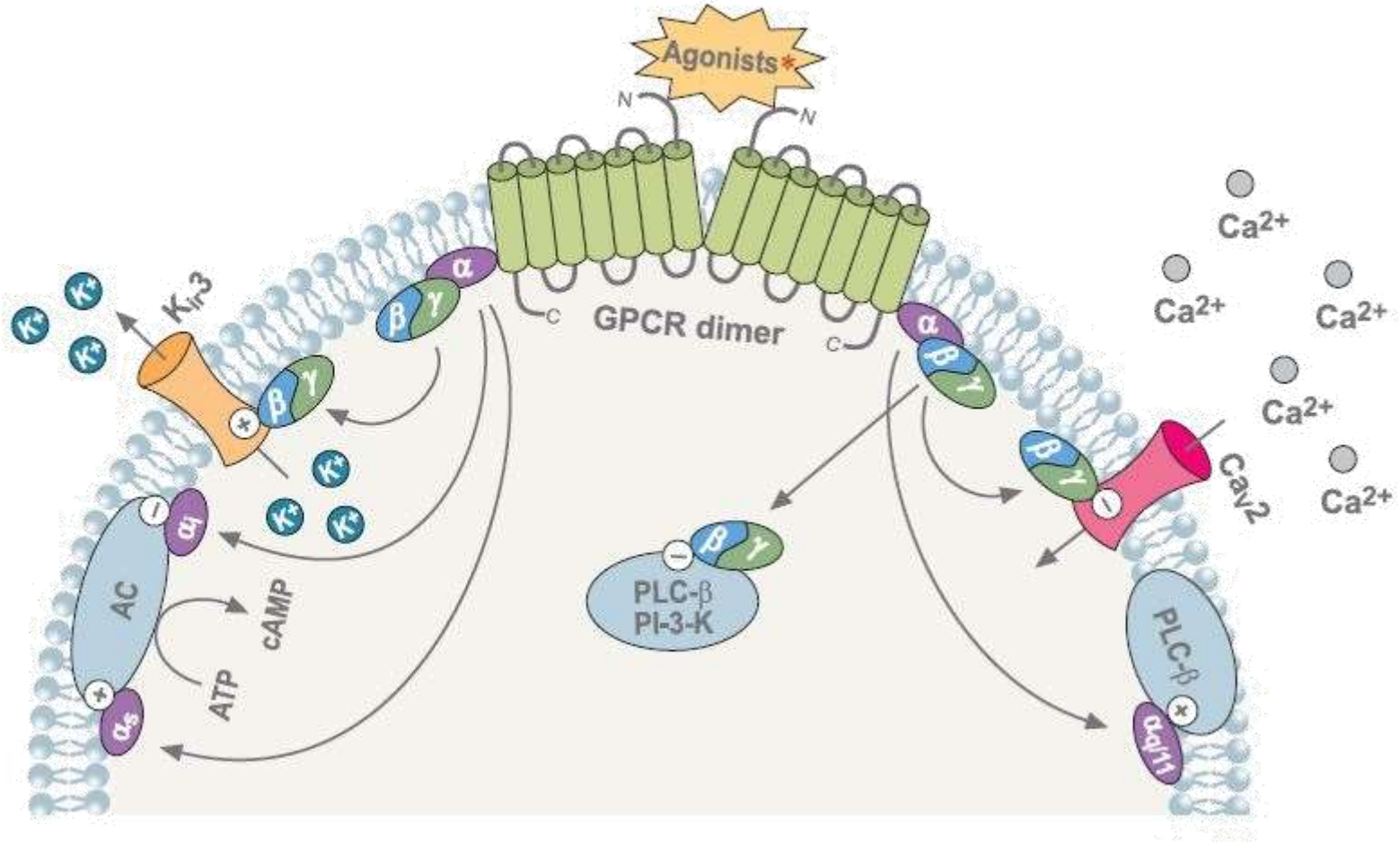
Exemples de transduction de signaux par des récepteurs couplés aux protéines G



7 Voies de Signalisation

1 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les protéines G | **Exemples de transduction de signaux par des récepteurs couplés aux protéines G**



Récepteur Metabotropique

Liaison Directe

Protéine G ($\beta\gamma$)

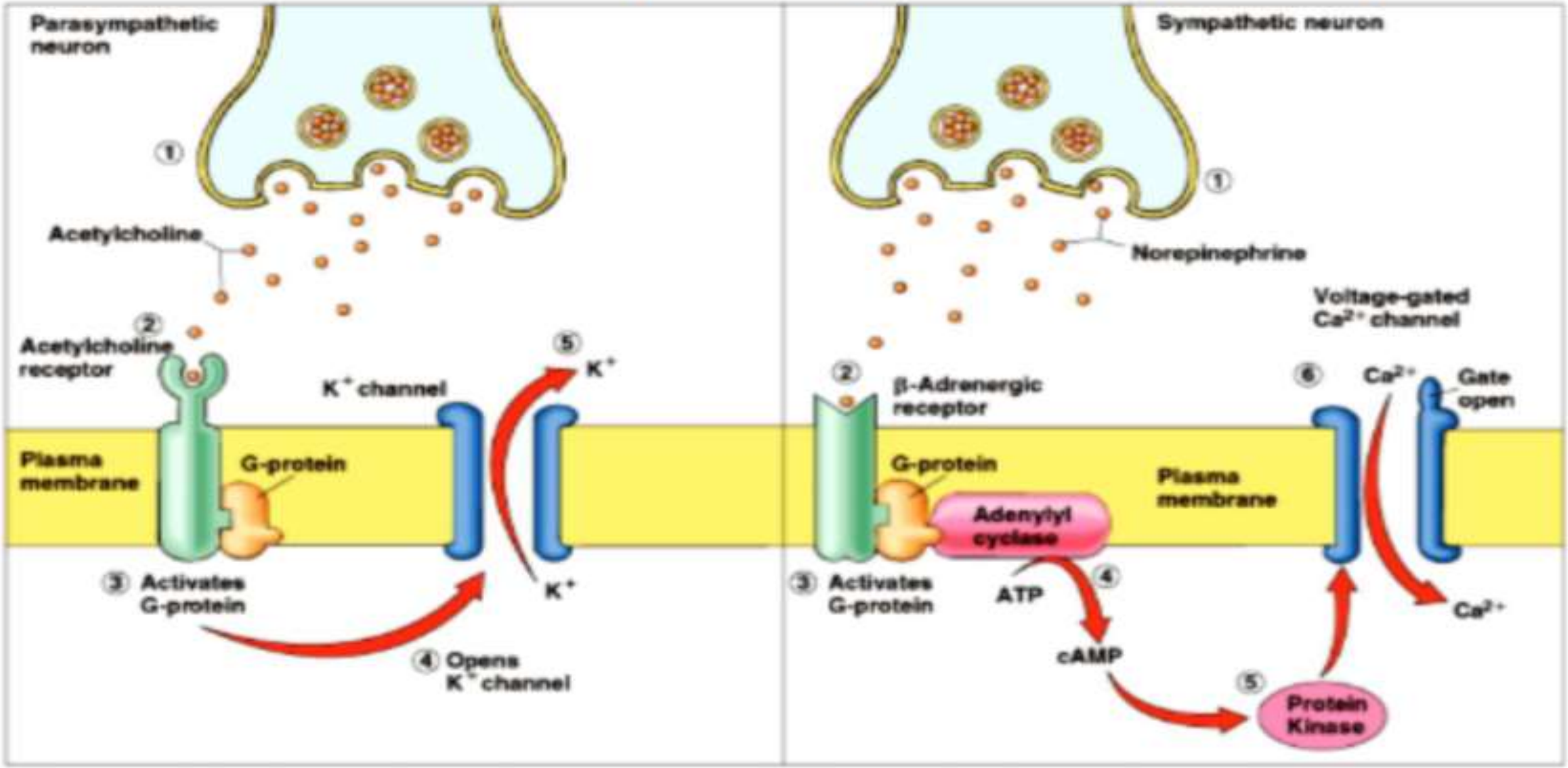
Liaison Indirecte

Protéine G

Second Messager / PK

Muscarinic ACh receptor

β-Adrenergic receptor



(a) Parasympathetic action on cardiac muscle

(b) Sympathetic action on cardiac muscle

7 Voies de Signalisation

Hormone

R

Glycoprotéines

Hormones hydrosolubles
- Peptidiques
- Monoamines
- Prostaglandine

Internalisé

Récepteur Transmembranaire

- Récepteurs canaux ioniques
  - Ionotropiques
- Récepteurs Non canaux ioniques → Récepteurs Non couplés aux protéines G
- Récepteurs enzymes
  - Récepteurs Guanylate cyclase
  - Récepteurs protéine kinase
    - Récepteurs Sérine/thréonine kinase
    - Récepteurs Tyrosine kinase
- Récepteurs couplés a une enzyme
  - Récepteurs couplé a une Tyrosine kinase
  - Récepteurs couplé a une Sérine/thréonine kinase
- Autres récepteurs

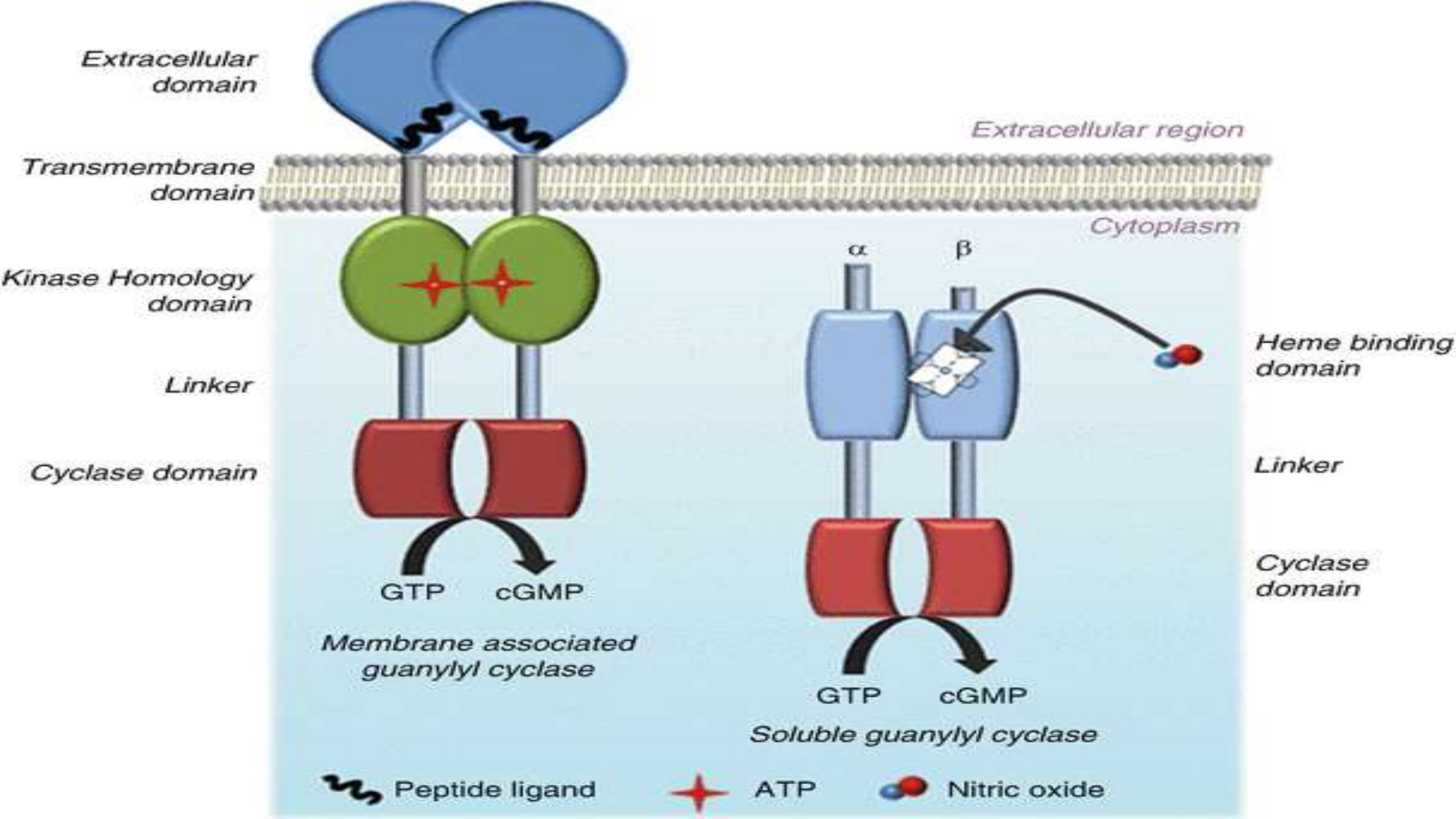
7 Voies de Signalisation

2 Les récepteurs Guanylate Cyclase

Le récepteur est une protéine transmembranaire et le seul ligand connu à ce jour est le facteur natriurétique atrial (ANF), sécrété par l'atrium de l'oreillette. (Homodimérique)

Le récepteur peut aussi être localisé dans le cytosol et son ligand est le monoxyde d'azote (NO). (Hétérodimérique)

Dans les deux cas, le ligand active le récepteur ce qui conduit à la conversion du GTP en GMP cyclique


Extracellular domain
Transmembrane domain
Kinase Homology domain
Linker
Cyclase domain
Extracellular region
Cytoplasm
α
β
Heme binding domain
Linker
Cyclase domain
GTP
cGMP
Membrane associated guanylyl cyclase
GTP
cGMP
Soluble guanylyl cyclase
Peptide ligand
ATP
Nitric oxide

7 Voies de Signalisation

2 Les récepteurs Guanylate Cyclase

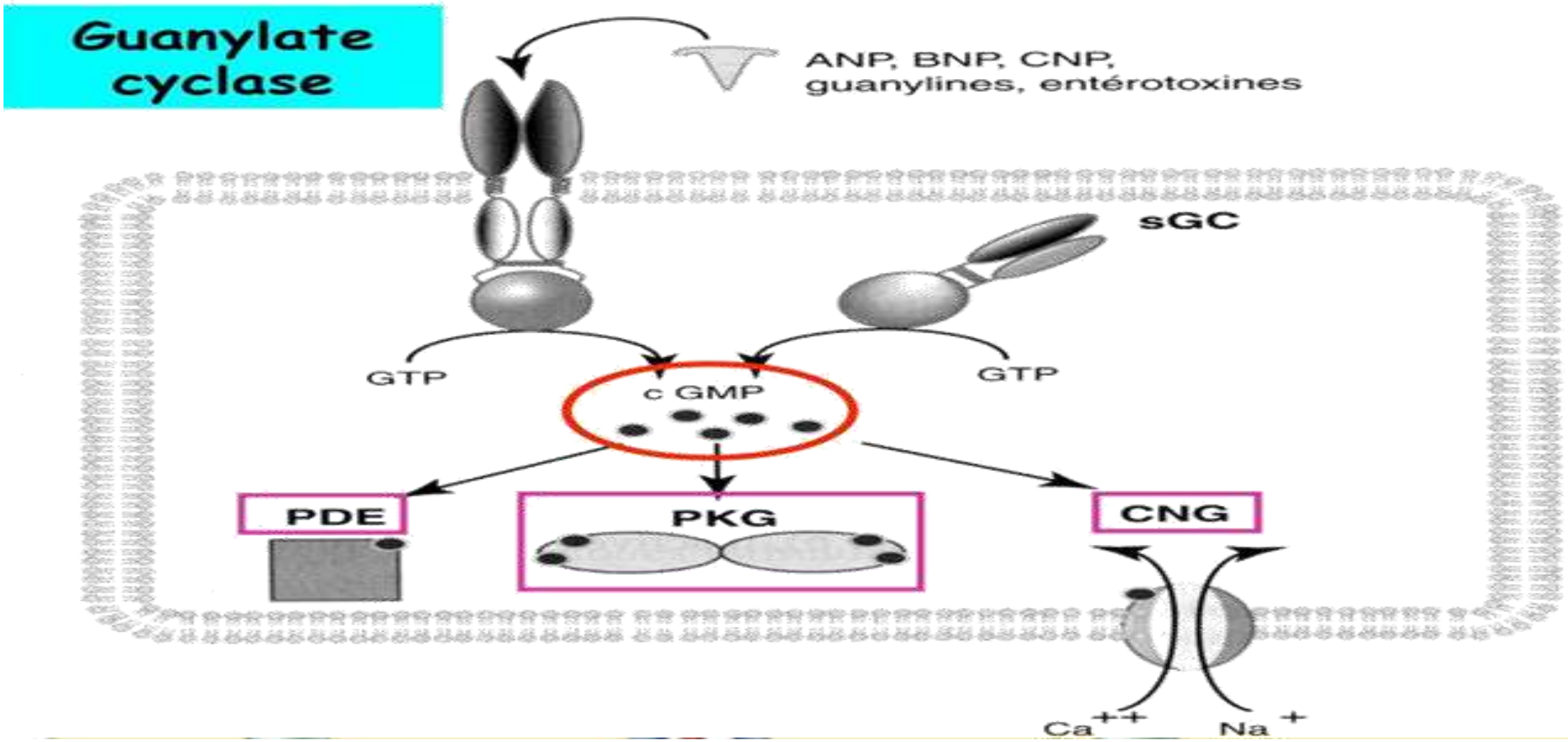
Le GMPc a de nombreux effets encore mal précisés et différents selon les cellules :

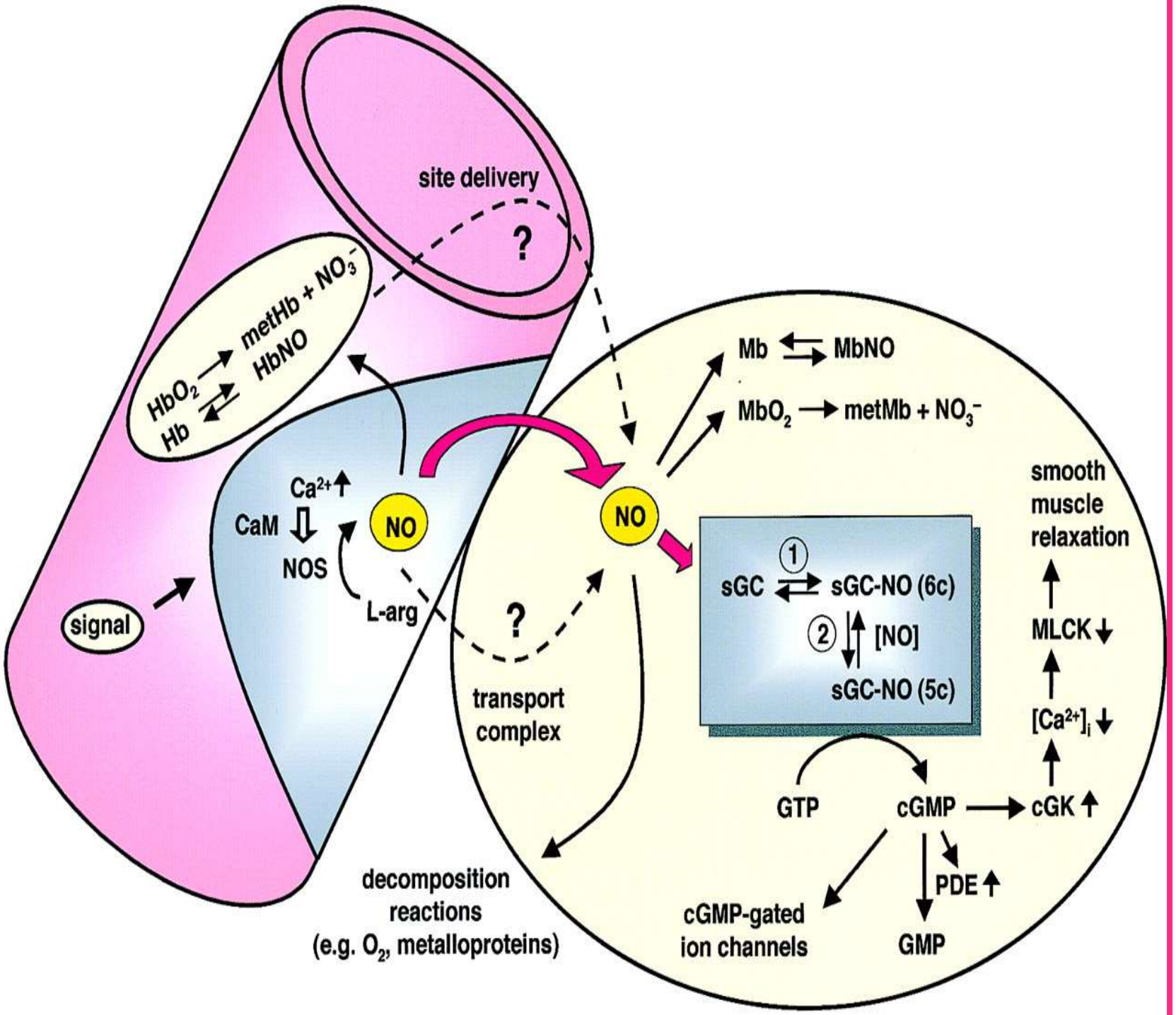
il agit directement en activant les phosphodiéstérase et certains canaux de la membrane plasmique

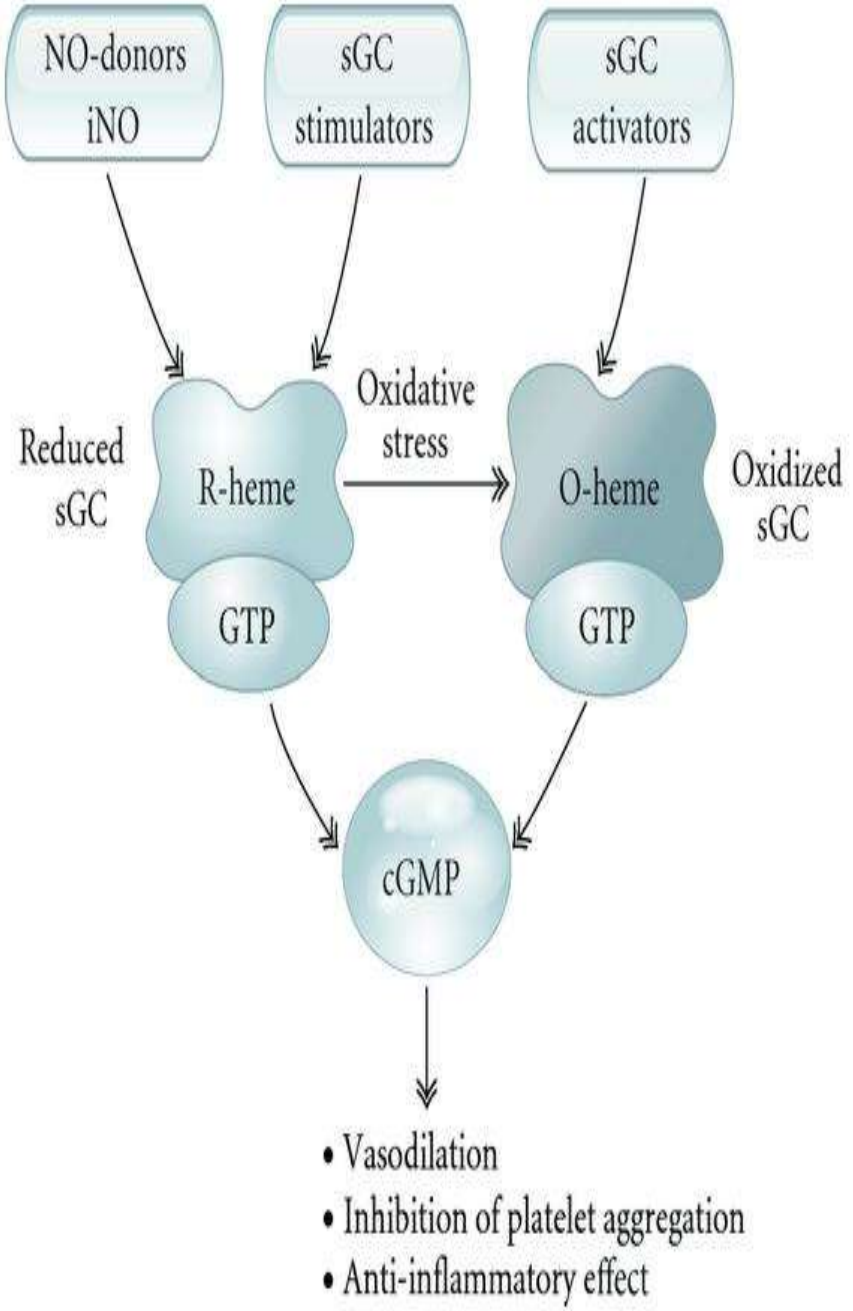
surtout indirectement par l'intermédiaire de la protéine kinase PKG qui par phosphorylation de plusieurs protéines entraîne divers effets.

7 Voies de Signalisation

2 Les récepteurs Guanylate Cyclase




site delivery
?
HbO_2 → metHb + NO_3^-
Hb ⇄ HbNO
signal
Ca^{2+} ↑
CaM ⇩
NOS
NO
L-arg
?
transport complex
NO
Mb ⇄ MbNO
MbO_2 → metMb + NO_3^-
1
sGC ⇄ sGC-NO (6c)
2
[NO]
sGC-NO (5c)
smooth muscle relaxation
MLCK ↓
$[Ca^{2+}]_i$ ↓
GTP
cGMP
cGK ↑
PDE ↑
GMP
cGMP-gated ion channels
decomposition reactions (e.g. O_2, metalloproteins)


NO-donors
iNO
sGC
stimulators
sGC
activators
Reduced sGC
R-heme
Oxidative stress
O-heme
Oxidized sGC
GTP
GTP
cGMP
• Vasodilation
• Inhibition of platelet aggregation
• Anti-inflammatory effect

7 Voies de Signalisation

Hormone

R

Glycoprotéines

Récepteur Transmembranaire

Hormones hydrosolubles
- Peptidiques
- Monoamines
- Prostaglandine

Internalisé

Récepteurs canaux ioniques

Ionotropiques

Récepteurs Non canaux ioniques → Récepteurs Non couplés aux protéines G

Récepteurs enzymes

Récepteurs protéine kinase

Récepteurs Sérine/thréonine kinase

Récepteurs Tyrosine kinase

Récepteurs couplés a une enzyme

Récepteurs couplé a une Tyrosine kinase

Récepteurs couplé a une Sérine/thréonine kinase

Autres récepteurs

7 Voies de Signalisation

3 Les récepteurs Associes a une activité Tyrosine Kinase

Les récepteurs Tyrosine Kinase

Ligand

Insuline

Facteur de croissance EGF

Les récepteurs à activité tyrosine kinase médient le signal perçu en phosphorylant des tyrosines des protéines cibles.

Le récepteur de l'insuline mature est une glycoprotéine sous forme de dimère

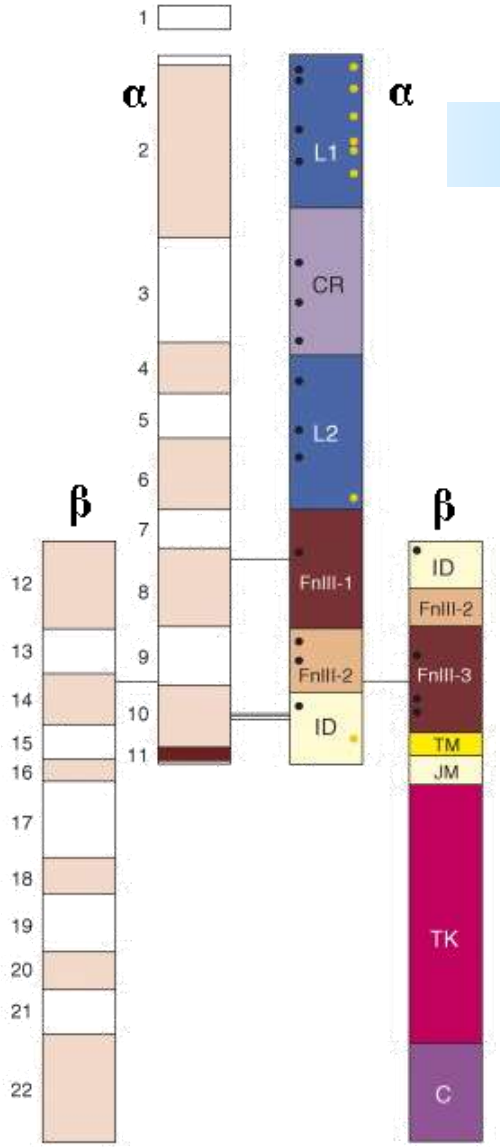
$\alpha 2 \beta 2$

7 Voies de Signalisation

3 Les récepteurs Associes a une activité Tyrosine Kinase

Les récepteurs Tyrosine Kinase

Récepteur de l'Insuline



L1 et L2 : grands domaines 1 et 2 qui contiennent des répétitions riches en leucine
CR : domaine riche en cystéines
FnIII-1, FnIII-2 et FnIII-3 : domaines fibronectine type III
ID : domaine d'insertion de 120 acides aminés dans FnIII-2

TM : domaine transmembranaire

JM : domaine adjacent à la membrane

TK : domaine tyrosine kinase

C : queue C-terminale
points noirs : principaux sites de N-glycosylation

Points jaunes : sites de fixations de l'insuline

traits noirs fins : ponts disulfure

7 Voies de Signalisation

3 Les récepteurs Associes a une activité Tyrosine Kinase

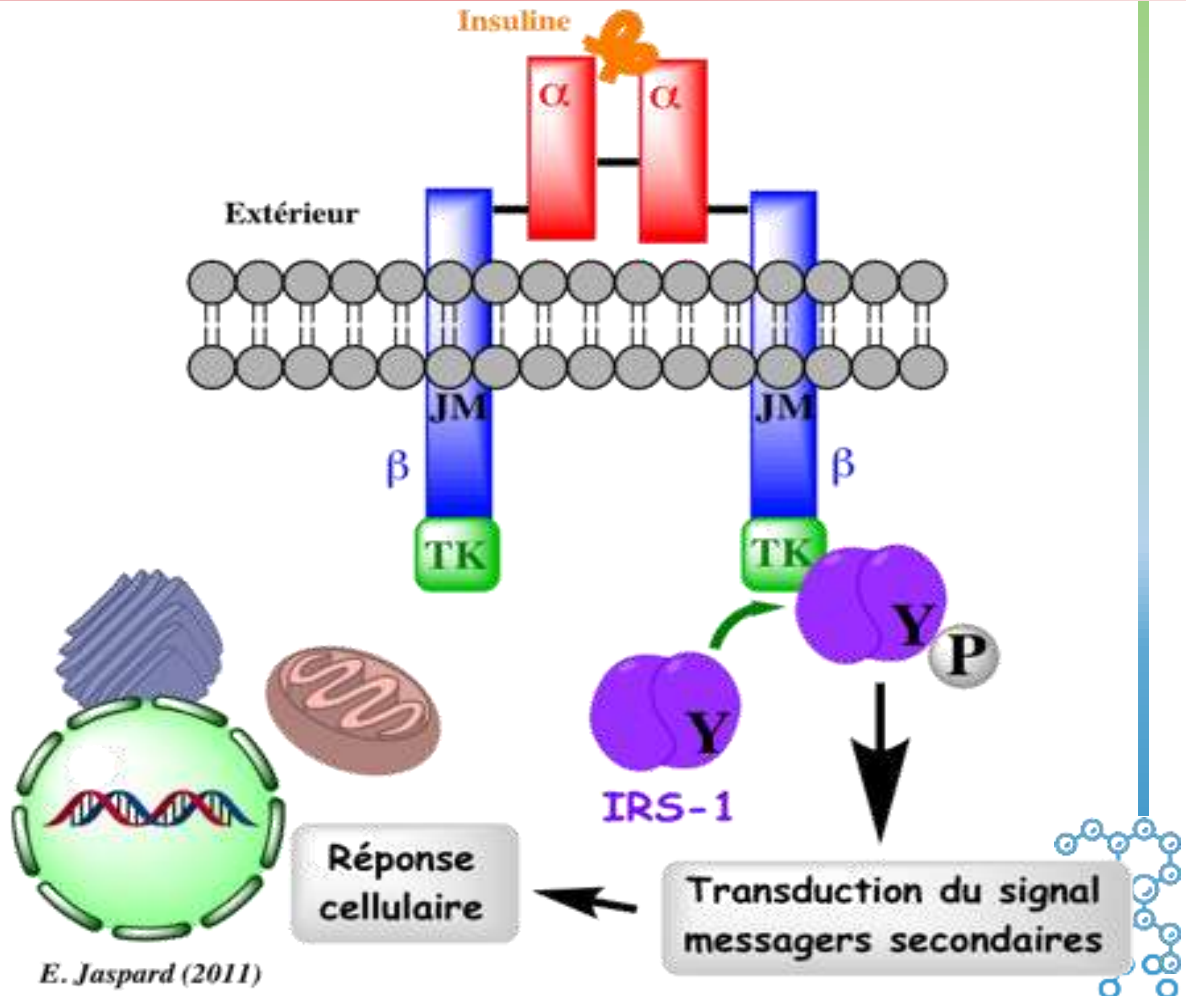
Les récepteurs Tyrosine Kinase

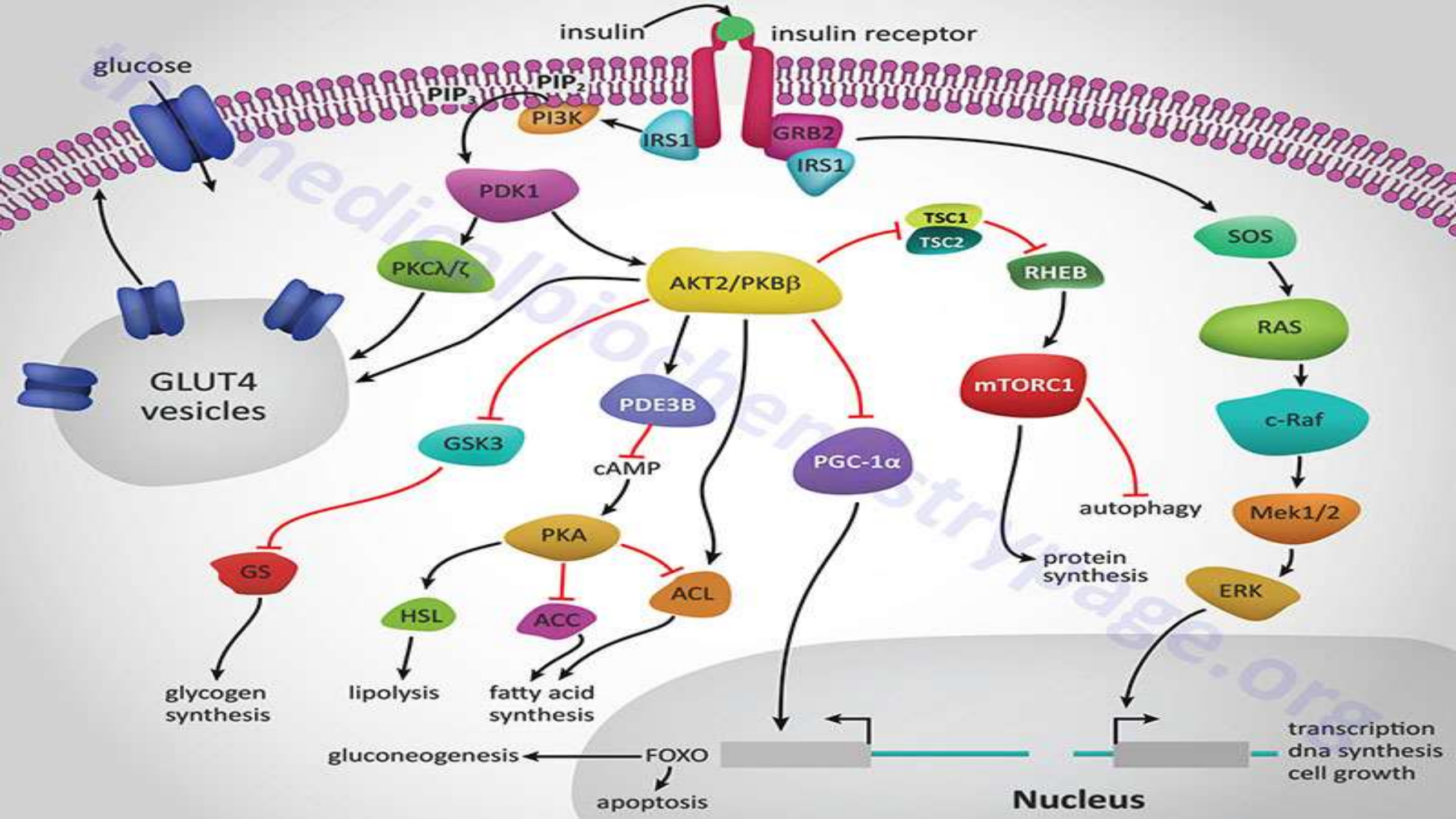
1. La fixation de l'insuline sur le récepteur de l'insuline induit une autophosphorylation de plusieurs tyrosines de la sous-unité β intracellulaire.

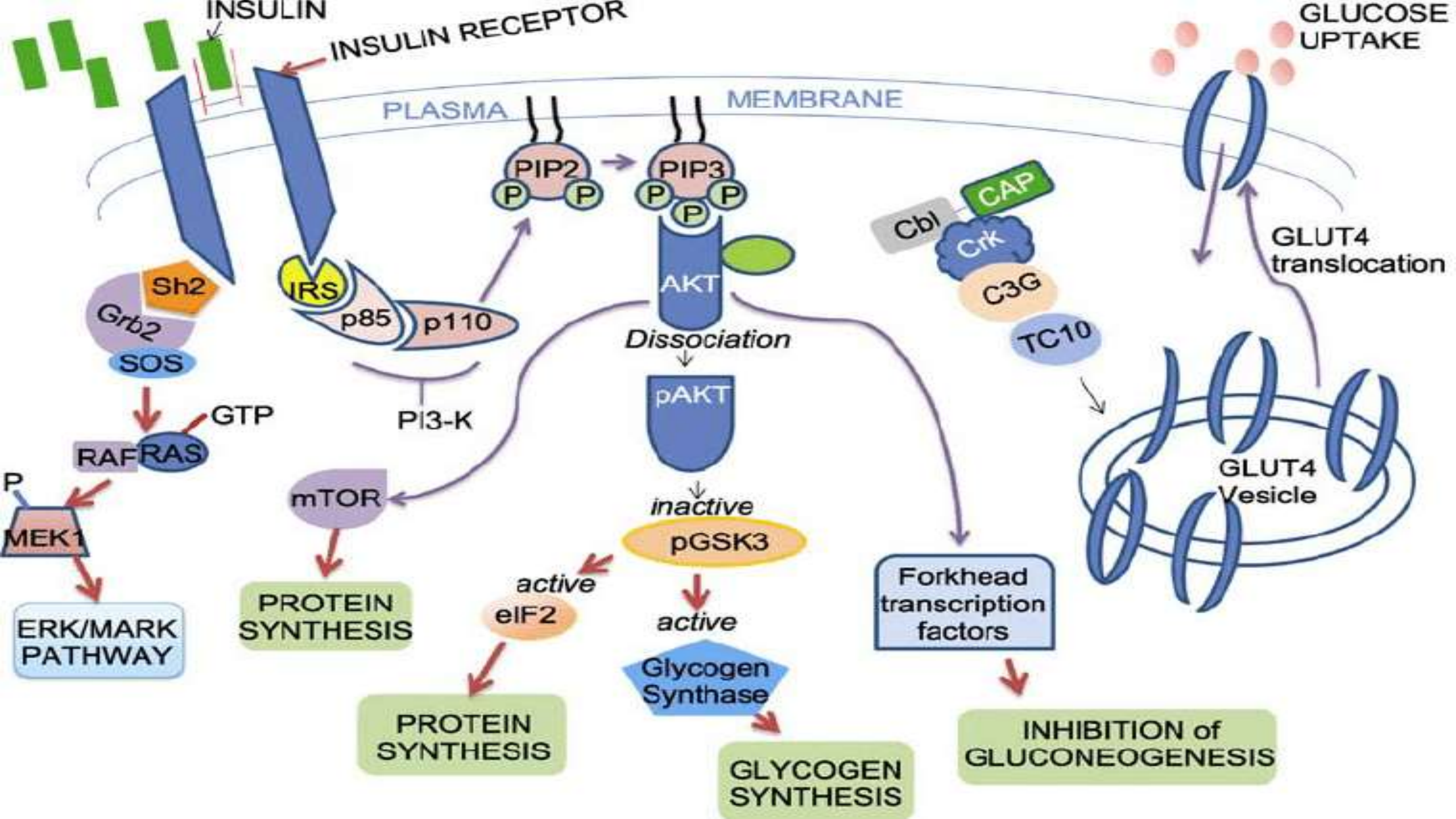
2. Cette autophosphorylation induit des changements de conformation qui, à leur tour, induisent l'activation de l'activité tyrosine kinase.

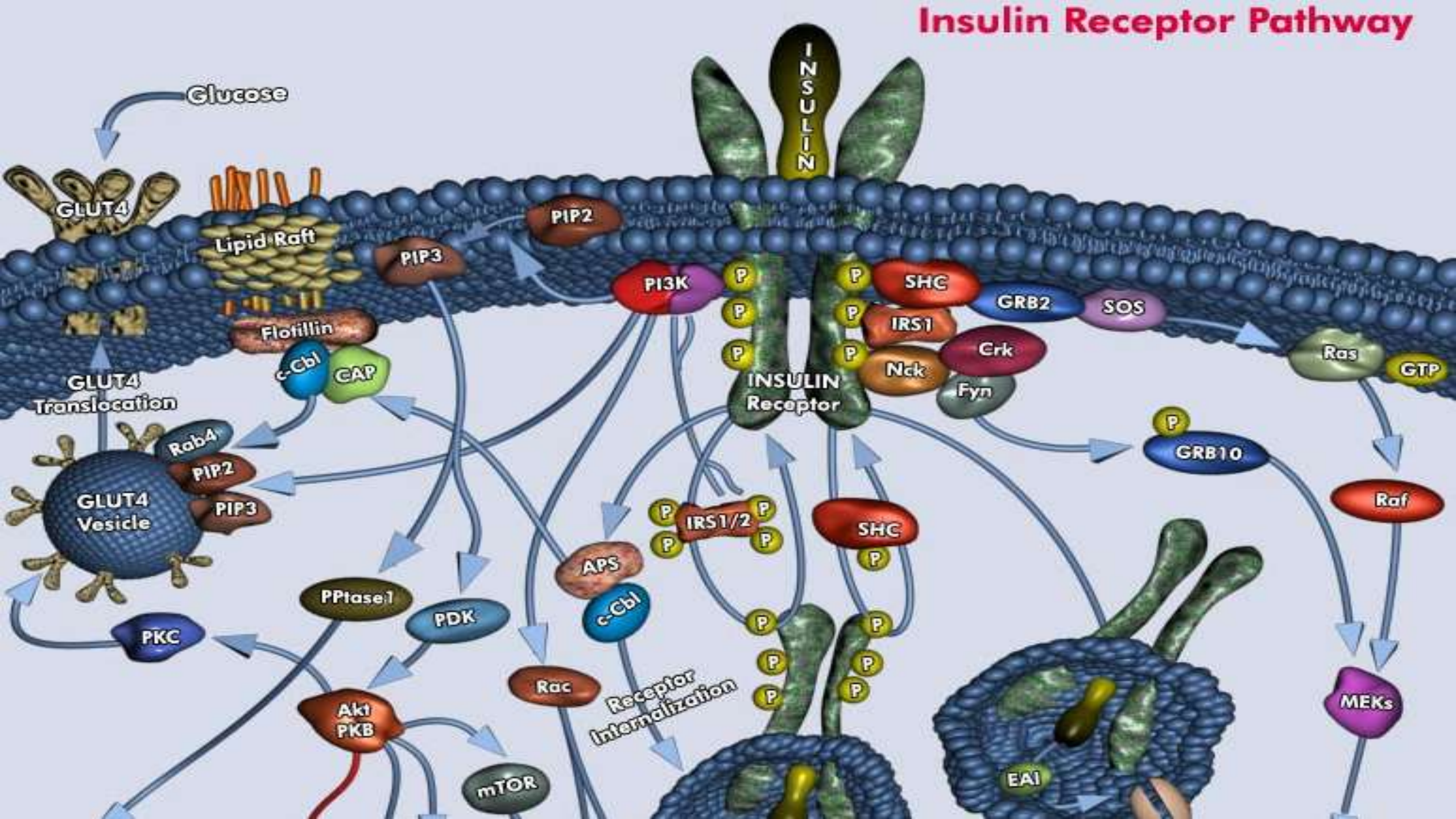
3. Le récepteur de l'insuline peut alors phosphoryler différentes protéines cibles effectrices.

Récepteur de l'Insuline




insulin
insulin receptor
glucose
PIP3
PIP2
PI3K
IRS1
GRB2
IRS1
PDK1
PKCλ/ζ
AKT2/PKBβ
TSC1
TSC2
RHEB
SOS
RAS
c-Raf
Mek1/2
ERK
mTORC1
GLUT4
vesicles
GSK3
PDE3B
cAMP
PKA
PGC-1α
autophagy
protein
synthesis
GS
HSL
ACC
ACL
glycogen
synthesis
lipolysis
fatty acid
synthesis
gluconeogenesis
FOXO
apoptosis
transcription
dna synthesis
cell growth
Nucleus


INSULIN
INSULIN RECEPTOR
PLASMA MEMBRANE
GLUCOSE UPTAKE
PIP2
PIP3
P
Sh2
Grb2
SOS
IRS
p85
p110
PI3-K
AKT
Dissociation
pAKT
CAP
Cbl
Crk
C3G
TC10
GLUT4 translocation
GLUT4 Vesicle
GTP
RAF
RAS
MEK1
mTOR
inactive
pGSK3
active
eIF2
active
Glycogen Synthase
Forkhead transcription factors
ERK/MARK PATHWAY
PROTEIN SYNTHESIS
PROTEIN SYNTHESIS
GLYCOGEN SYNTHESIS
INHIBITION of GLUCONEOGENESIS


Insulin Receptor Pathway
Glucose
INSULIN
GLUT4
Lipid Raft
PIP2
PIP3
PI3K
P
SHC
GRB2
SOS
IRS1
Crk
Nck
Fyn
Flotillin
c-Cbl
CAP
GLUT4 Translocation
INSULIN Receptor
Ras
GTP
Rab4
PIP2
PIP3
GLUT4 Vesicle
GRB10
Raf
IRS1/2
SHC
APS
c-Cbl
PPtase1
PDK
PKC
Rac
Receptor Internalization
Akt PKB
mTOR
EAI
MEKs

7 Voies de Signalisation

3 Les récepteurs Associes a une activité Tyrosine Kinase

Les récepteurs couplé a une Tyrosine Kinase

Ligand

Cytokine
Hormone de croissance
GH, prolactine, leptine, érythropoïétine

Sont dépourvus d'activité enzymatique

Leur di ou trimérisation induite par la liaison du ligand entraine le recrutement à la membrane et l'activation de tyrosine kinase cytosolique qui relaient le signal en aval

7 Voies de Signalisation

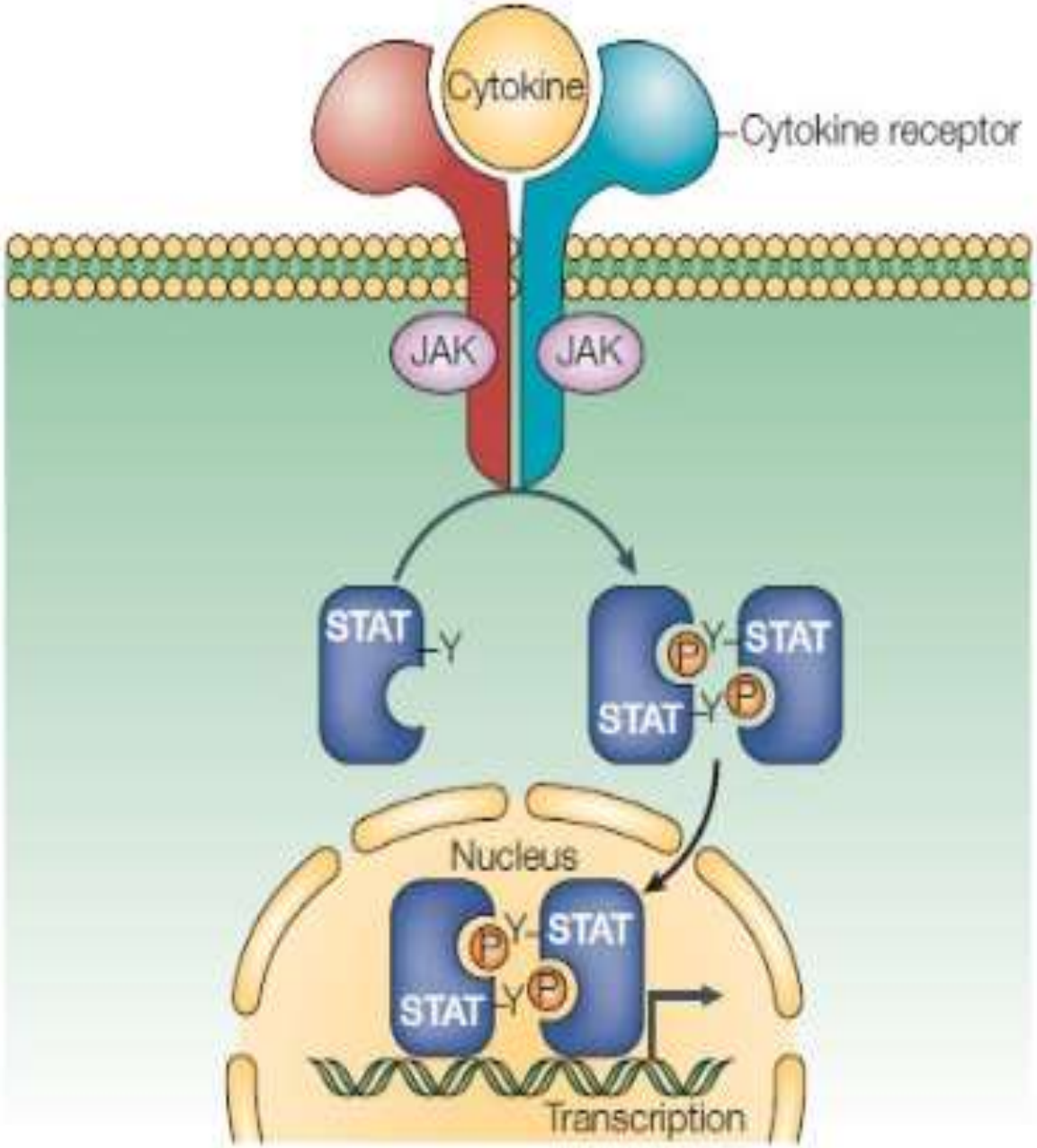
3 Les récepteurs Associes a une activité Tyrosine Kinase

Les récepteurs couplé a une Tyrosine Kinase

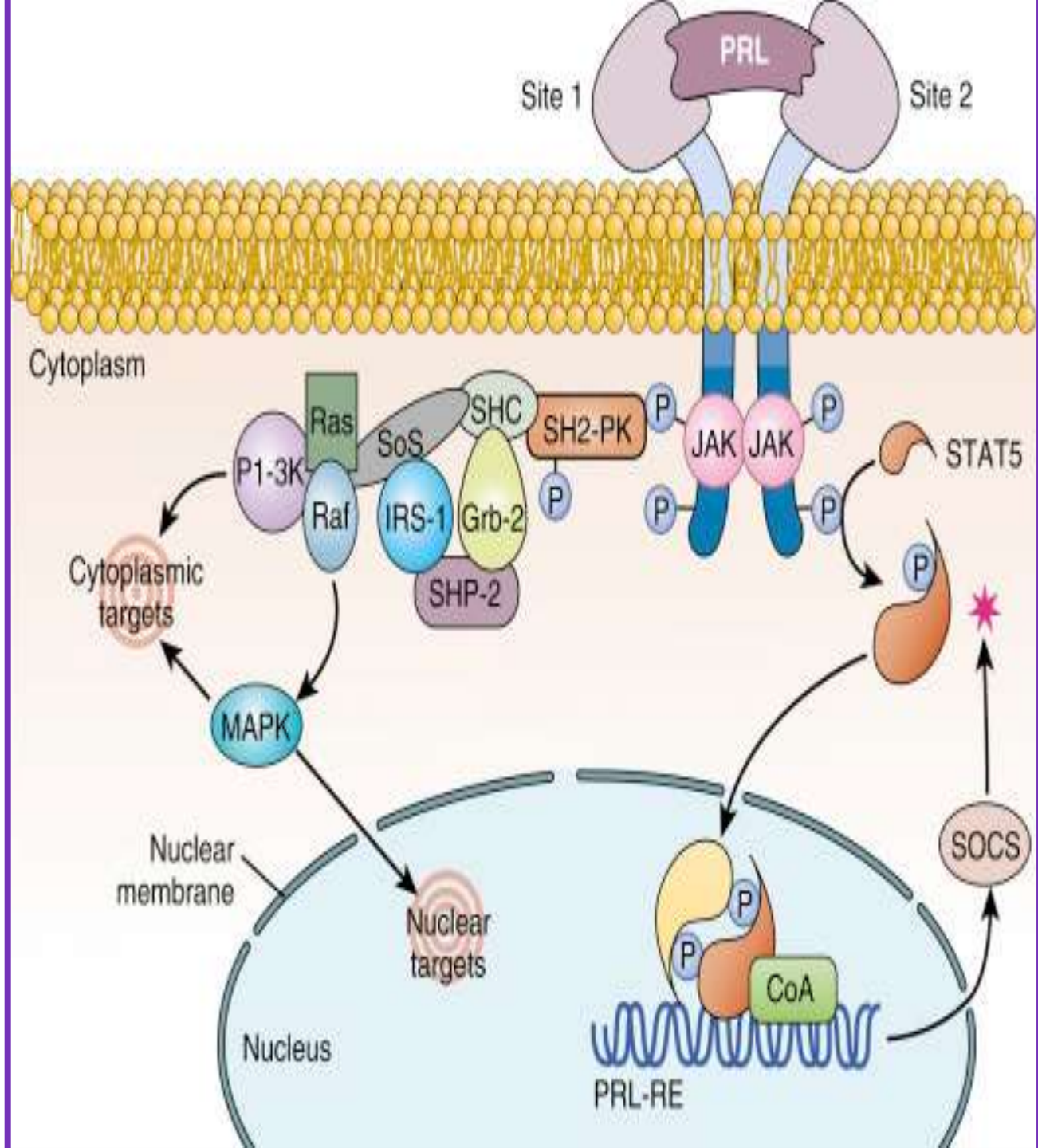
On distingue :

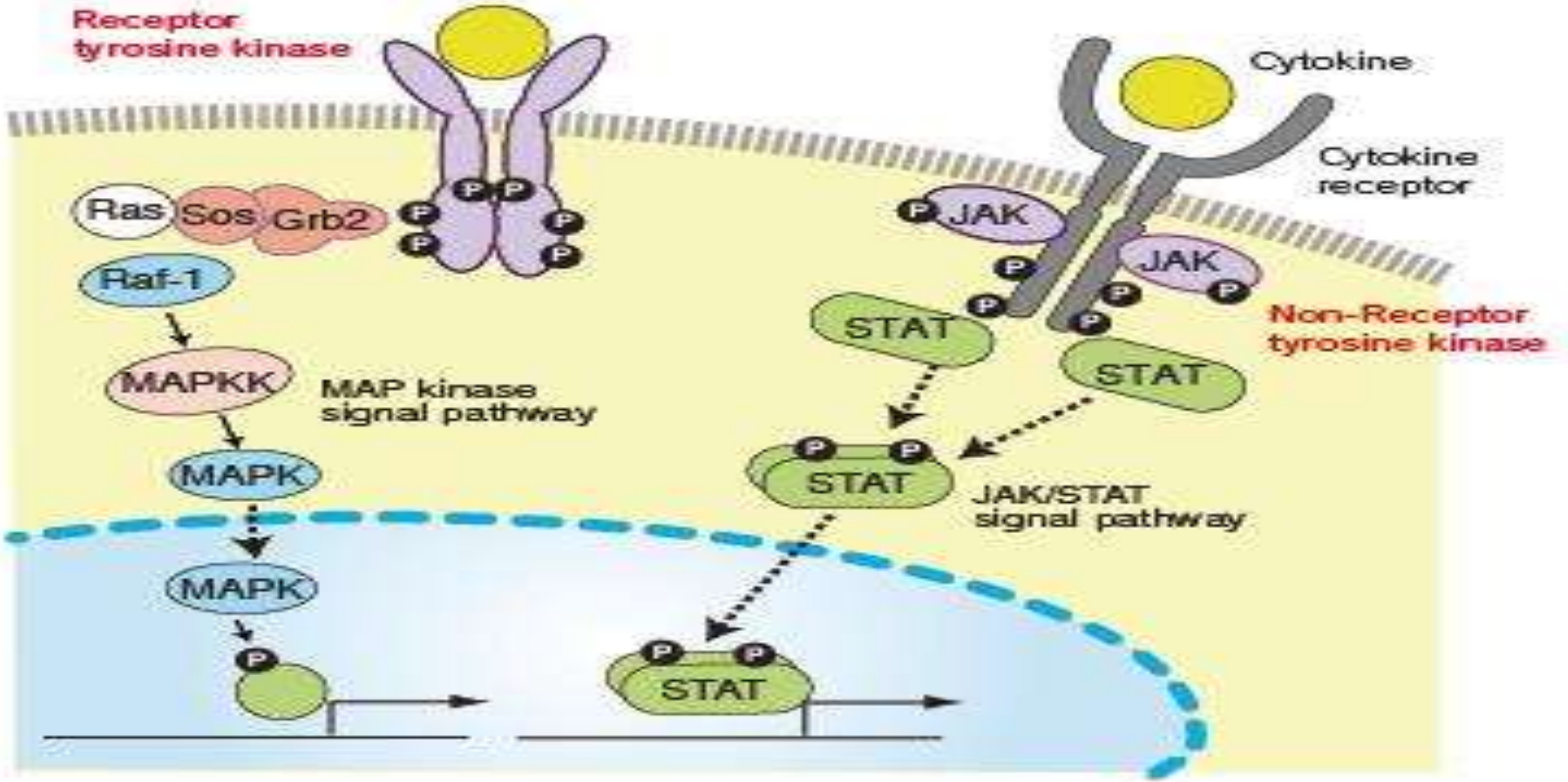
Les tyrosine Kinases de la famille JAK (Janus kinase), elle sont associées aux récepteurs des cytokine et sont dépourvues de domaines SH2 ou SH3.

les Tyrosine kinase de la famille Src, elles associées aux récepteurs des antigènes et sont dépourvues de domaines SH2 et SH3.



From Nature Reviews Immunology




Receptor
tyrosine kinase
Ras
Sos
Grb2
Raf-1
MAPKK
MAP kinase
signal pathway
MAPK
MAPK
Cytokine
Cytokine
receptor
JAK
JAK
STAT
STAT
Non-Receptor
tyrosine kinase
STAT
JAK/STAT
signal pathway
STAT

7 Voies de Signalisation

Récepteur Transmembranaire

Hormone

R

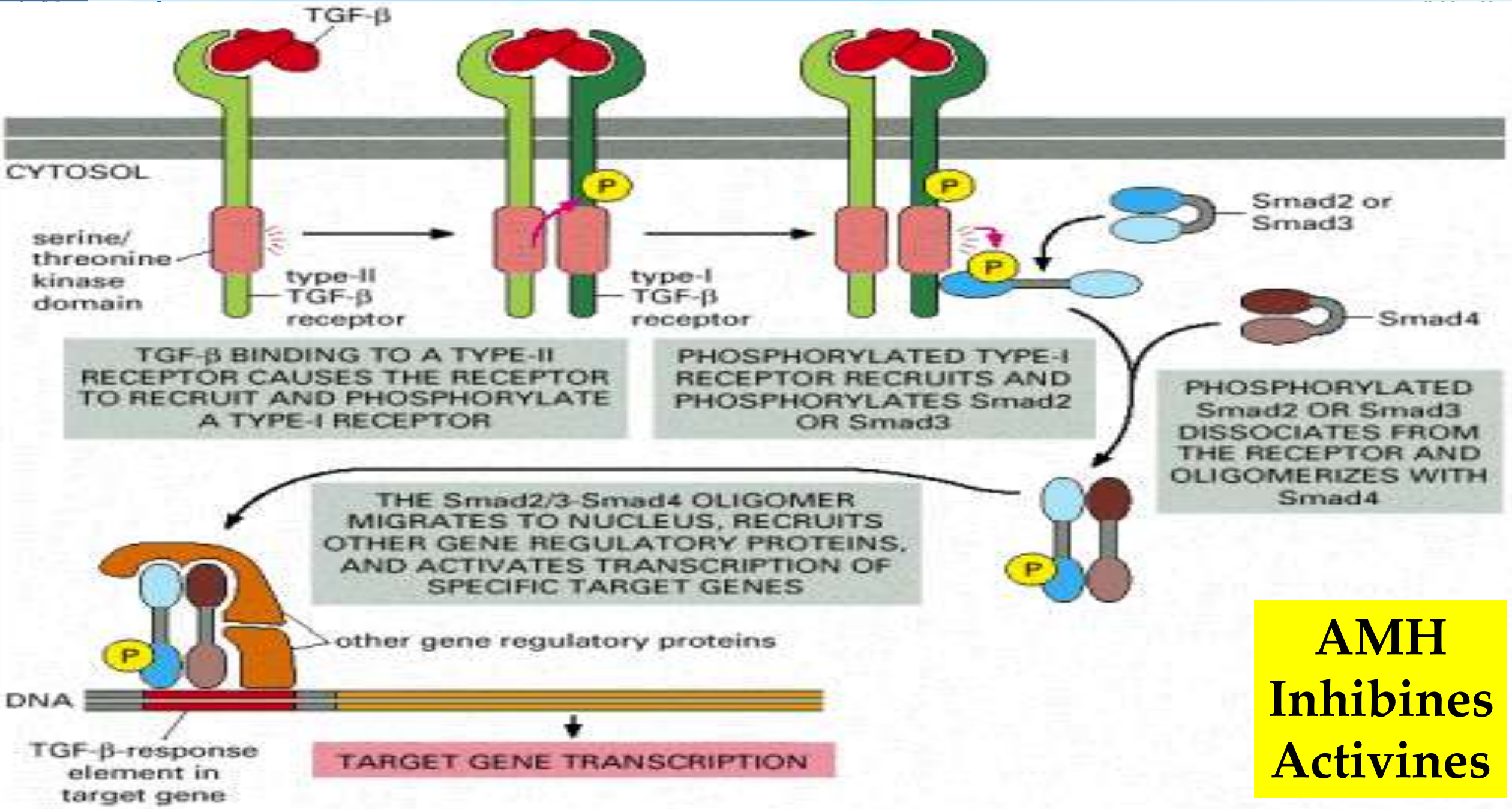
Glycoprotéines

Hormones hydrosolubles
- Peptidiques
- Monoamines
- Prostaglandine

Internalisé

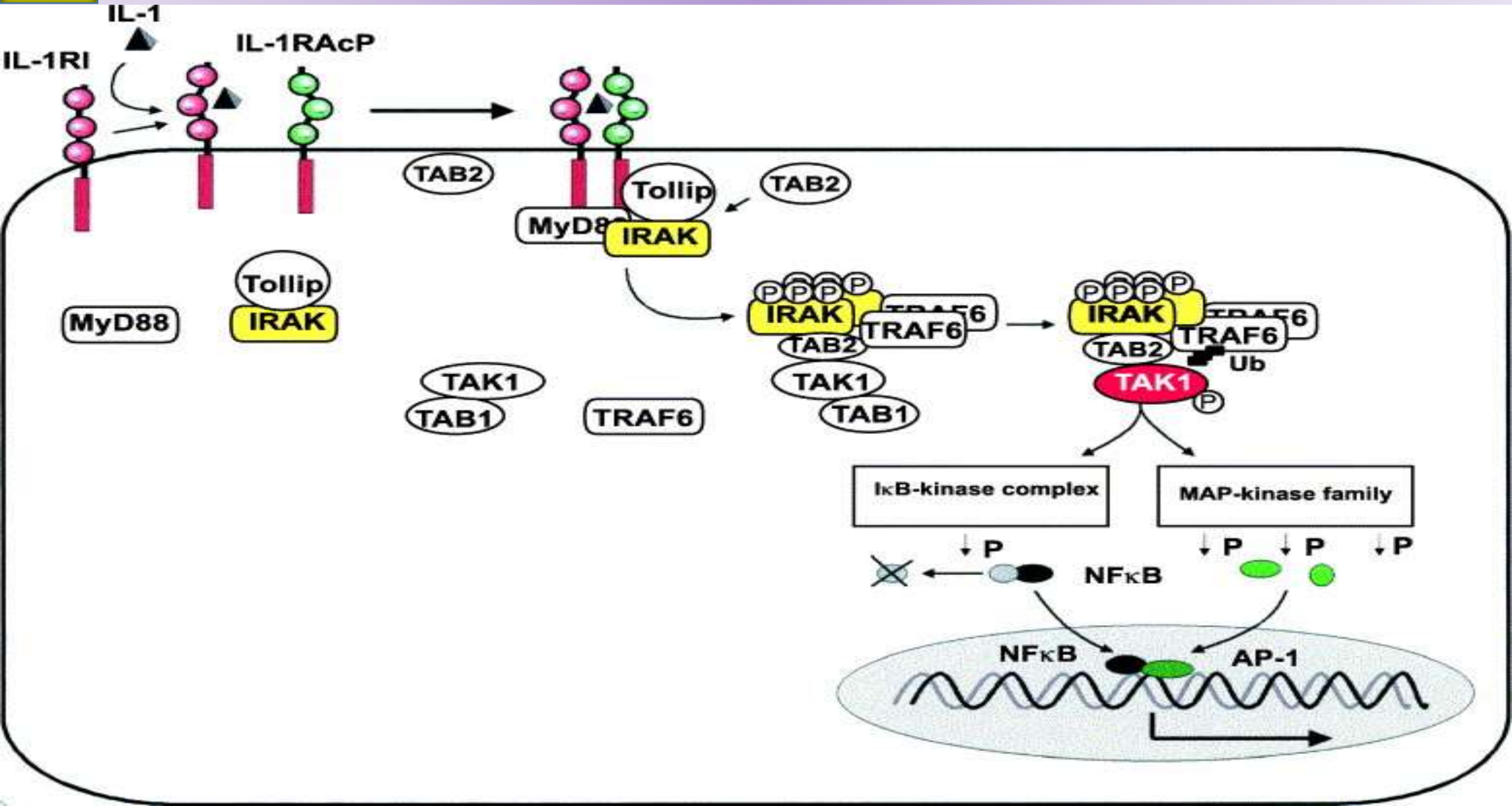
- Récepteurs canaux ioniques
  - Ionotropiques
- Récepteurs Non canaux ioniques → Récepteurs Non couplés aux protéines G
- Récepteurs enzymes
  - Récepteurs protéine kinase
    - Récepteurs Sérine/thréonine kinase
    - Récepteurs couplés a une enzyme
    - Récepteurs couplé a une Sérine/thréonine kinase
- Autres récepteurs

Les récepteurs Sérine / Thréonine Kinase (Intrinsèque)



AMH
Inhibines
Activines

Les récepteurs couplés a une Sérine / Thréonine Kinase (extrinsèque)



7 Voies de Signalisation

Hormone

Récepteur Transmembranaire

R

Glycoprotéines

Hormones hydrosolubles
- Peptidiques
- Monoamines
- Prostaglandine

Internalisé

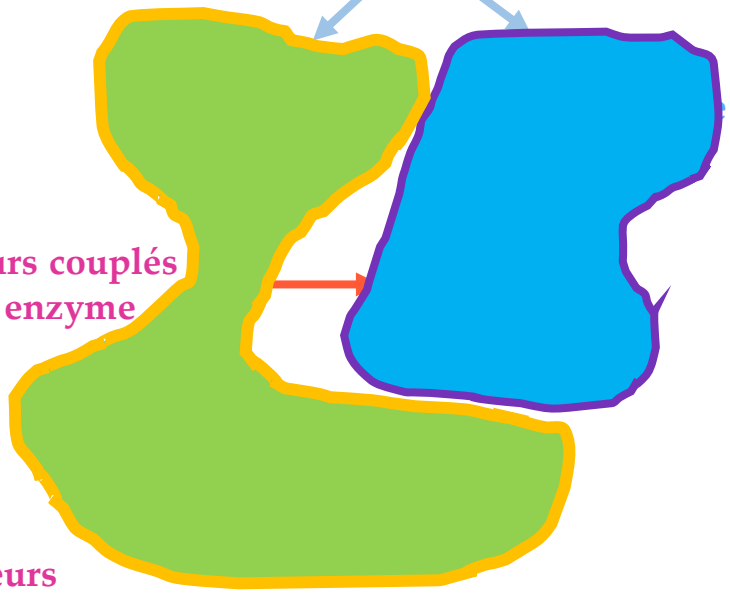
Récepteurs canaux ioniques

Ionotropiques

Récepteurs Non canaux ioniques → Récepteurs Non couplés aux protéines G

Récepteurs enzymes

Récepteurs protéine kinase



Récepteurs couplés a une enzyme

Autres récepteurs

7 Voies de Signalisation

5 Les récepteurs Canaux Ioniques

Canaux Ioniques

Récepteurs ionotropique

Canal ionique et récepteur ne font qu'un.
Récepteurs canaux ionique

Récepteurs métabotropiques

Canal ionique couplé à un récepteur
Récepteurs couplés a des canaux ioniques

Indirecte

- P. Kinase
- Second Messager

Directe

- Protéine G
- βγ

Canaux Ioniques

- Voltage - Dépendant
- Motrice - Dépendant

7 Voies de Signalisation

5 Les récepteurs Canaux Ioniques

Récepteurs Ionotropiques

- Un groupe de canaux ioniques transmembranaires qui s'ouvrent ou se ferment en réponse à la liaison d'un messager chimique. (Neurotransmetteurs).
- Le site de liaison des ligands endogènes sur les complexes protéiques est situé sur une partie différente de la protéine (un site de liaison allostérique) que l'emplacement du pore de conduction ionique.
- Le canal ionique est régulé par un ligand et est généralement très sélectif pour un ou plusieurs ions tels que Na^+, K^+, Ca^{2+}, ou Cl^-.

7 Voies de Signalisation

5 Les récepteurs Canaux Ioniques

Récepteurs Ionotropiques

Il existe plusieurs classes de récepteurs ionotropes

- **Les récepteurs trimériques activés par l'ATP**

  Récepteurs purinergiques.

- **Les récepteurs tetramériques activés par le glutamate**

  Ils sont spécifiques des cations

  Le récepteur N-méthyl-D-aspartate

- **Les récepteurs pentamériques ou "Cys-loop"**

  Cys-loop ligand-gated ion channel superfamily

7 Voies de Signalisation

5 Les récepteurs Canaux Ioniques

Récepteurs Ionotropiques

Les récepteurs trimériques activés par l'ATP

Récepteurs purinergiques.

L'ATP extracellulaire est reconnu par des récepteurs purinergiques dont il existe 2 types :

Les récepteurs P2Y à 7 hélices transmembranaires, couplés à des protéines G hétérotrimériques **Récepteurs métabotropiques**

Les récepteurs P2X : protéines transmembranaires qui forment des canaux ioniques

7 Voies de Signalisation

5 Les récepteurs Canaux Ioniques

Récepteurs Ionotropiques

Les récepteurs P2X

Contrôlent de manière non-sélective le passage de cations (Na+, K+ et Ca2+) au travers de la membrane plasmique de la cellule.

La fixation réversible de l'ATP sur le récepteur induit un changement de conformation du récepteur : ce canal ionique transmembranaire est alors ouvert ce qui entraîne un influx de [Ca2+ / Na+] et un efflux de K+.

7 Voies de Signalisation

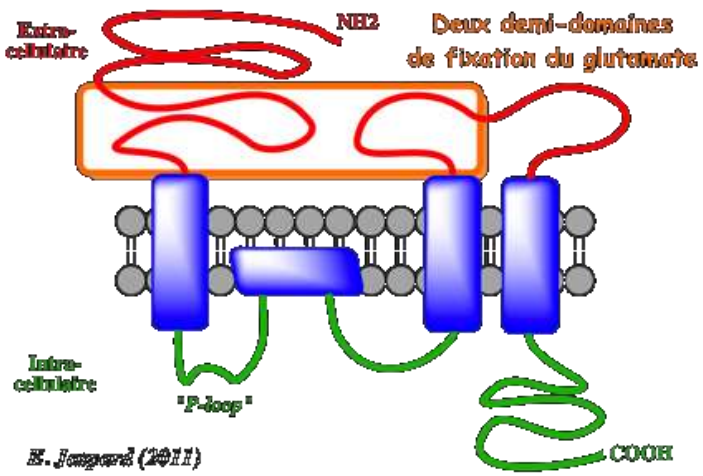
5 Les récepteurs Canaux Ioniques

Récepteurs Ionotropiques

Les récepteurs tetramériques activés par le glutamate

Ils sont structurés en 4 sous-unités homologues. Chaque sous-unité contient :

- ❑ **Un domaine N-terminal extracellulaire**
- ❑ **Suivi par une moitié du domaine de fixation du ligand**
- ❑ **Puis 2 segments transmembranaires séparés par une boucle dite "P-Loop"**
- ❑ **La seconde moitié du domaine de fixation du ligand**
- ❑ **Enfin un 3ème segment transmembranaire**



7 Voies de Signalisation

5 Les récepteurs Canaux Ioniques

Récepteurs Ionotropiques

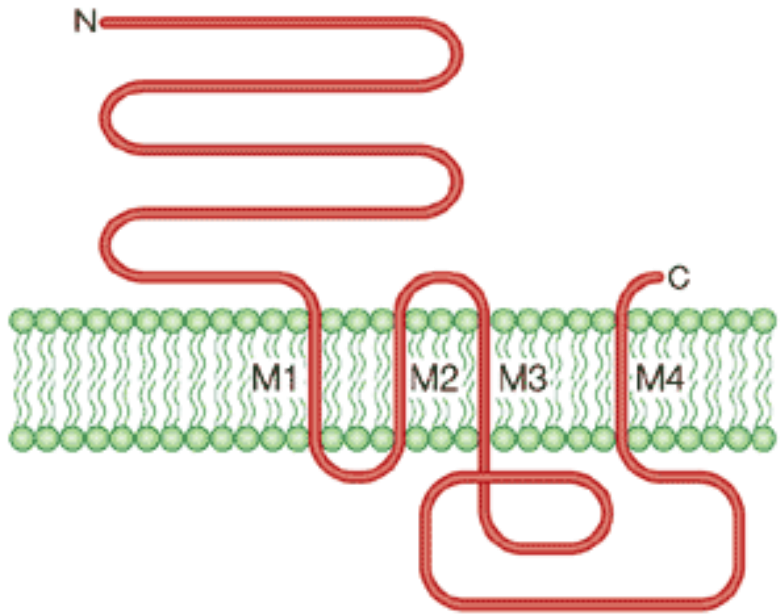
Les récepteurs pentamériques ou "Cys-loop"

Ils sont structurés en 5 sous-unités homologues.

Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine

Chaque sous-unité contient :

- Un domaine N- terminal extracellulaire
- 4 segments transmembranaires (M1 à M4)
- La boucle localisée entre M3 and M4 constitue le domaine intracellulaire, de taille variable.



7 Voies de Signalisation

5 Les récepteurs Canaux Ioniques

Récepteurs Ionotropiques

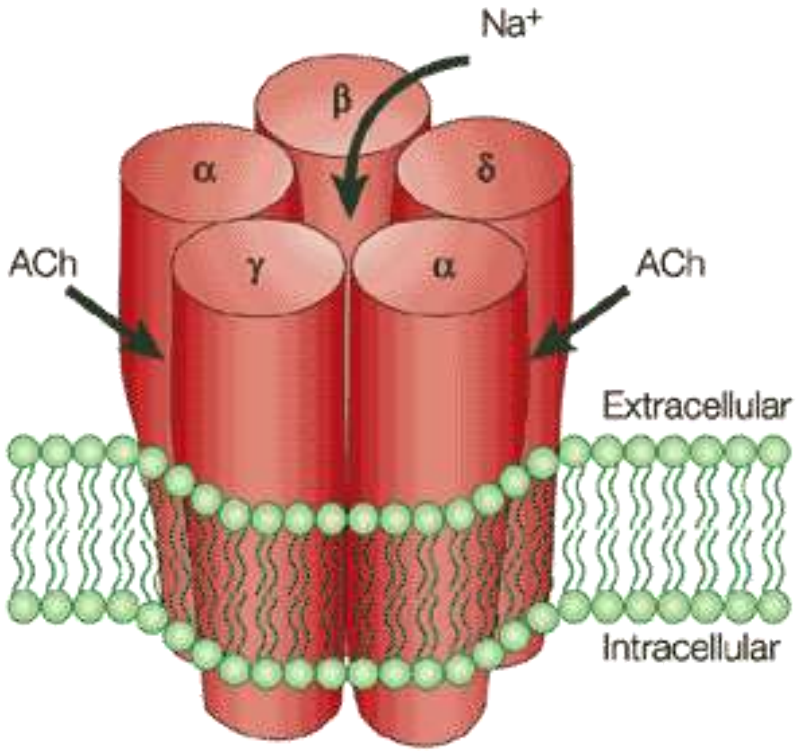
Les récepteurs pentamériques ou "Cys-loop"

Des canaux cationiques

(le récepteur nicotinique, les récepteurs 5-HT3)

Des canaux anioniques

(le récepteur GABA, le récepteur glycine)



Le récepteur nicotinique

7 Voies de Signalisation

5 Les récepteurs Canaux Ioniques

Récepteurs métabotropiques

Les récepteurs métabotropiques sont un sous-type de récepteurs membranaires qui ne forment pas un pore de canal ionique, mais qui utilisent des mécanismes de transduction du signal, souvent des protéines G, pour activer une série d'événements intracellulaires à l'aide de produits chimiques de deuxième messagerie.

7 Voies de Signalisation

Récepteur Transmembranaire

Hormone

R

Glycoprotéines

Hormones hydrosolubles
- Peptidiques
- Monoamines
- Prostaglandine

Internalisé

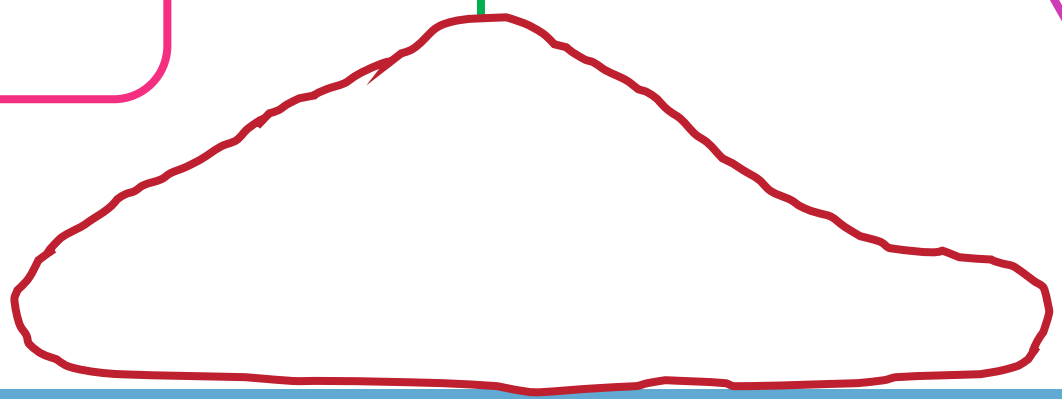
Récepteurs Non canaux ioniques → Récepteurs Non couplés aux protéines G

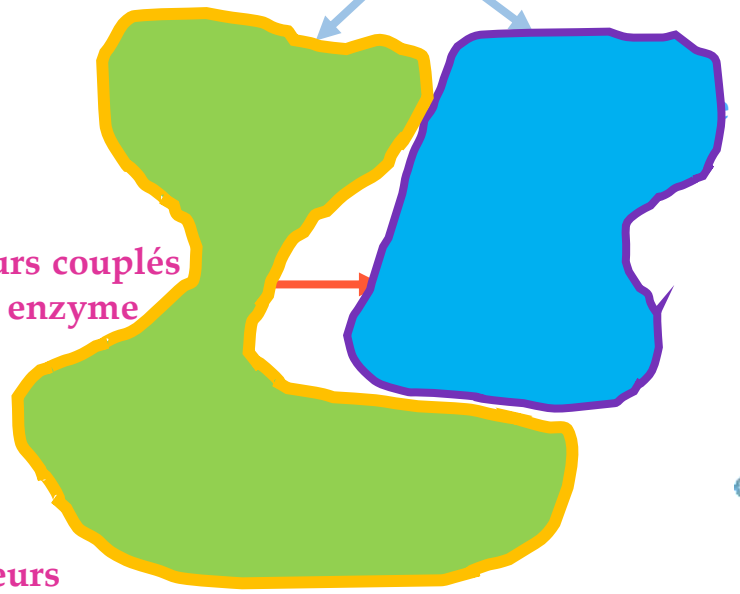
Récepteurs enzymes

Récepteurs protéine kinase

Récepteurs couplés a une enzyme

Autres récepteurs





7 Voies de Signalisation

6 Les récepteurs Nucléaires

- Des petites molécules lipophiles peuvent traverser la membrane plasmique ou entrer dans le noyau (via les pores nucléaires) et donc entrer dans les cellules.

- Les médiateurs des effets de ces petites molécules lipophiles sont les récepteurs nucléaires.

- Ce sont dans la majorité des cas des facteurs de transcription activés par un ligand (les petites molécules lipophiles), qui régulent la transcription de réseaux complexes de gènes.

7 Voies de Signalisation

6 Les récepteurs Nucléaires

Ces petites molécules lipophiles sont essentiellement

- Le cholestérol
- Les hormones stéroïdes (dérivées du cholestérol)
  - ❖Les glucocorticoïdes (exemple : cortisol)
  - ❖Les minéralocorticoïde (exemple : aldostérone)
  - ❖Les androgènes (exemple : testostérone)
  - ❖Les œstrogènes (exemple : estradiol)
  - ❖Les progestagènes

- Les acides biliaires (dérivés du cholestérol)
- Des dérivés d'acides aminés tels que les hormones thyroïdiennes (thyroxine, triiodothyronine) et la mélatonine
- Des vitamines comme l'acide rétinoïque et la vitamine D3 (cholécalciférol)
- Les leucotriènes (dérivés d'acides gras comme l'acide eicosapentaénoïque)
- L'hème

7 Voies de Signalisation

6 Les récepteurs Nucléaires

Tableau 1 Récepteurs nucléaires hormonaux identifiés chez l'homme.

Récepteur nucléaire	Ligand
Récepteur aux androgènes (AR)	Dihydrotestostérone
Récepteur aux estrogènes (ER)	Estradiol
Récepteur à la progestérone (PR)	Progestérone
Récepteur aux glucocorticoïdes (GR)	Cortisol
Récepteur aux minéralocorticoïdes (MR)	Aldostérone
Récepteur à l'acide rétinoïque (RAR)	Acide rétinoïque (trans-RA)
Récepteur aux hormones thyroïdiennes (TR)	T3
Récepteur de la vitamine D (VDR)	1,25-dihydroxy-vitamine D3

7 Voies de Signalisation

6 Les récepteurs Nucléaires

- **Un grand nombre de récepteurs nucléaires ont un rôle de facteur de transcription**

  Ce sont des protéines qui agissent dans le noyau (en relayant des signaux hormonaux) et qui modulent la transcription des gènes.

- **Ces récepteurs agissent en Trans : ils induisent la transcription de gènes codant des protéines qui à leur tour activent de nombreux autres gènes.**

7 Voies de Signalisation

6 Les récepteurs Nucléaires

Les récepteurs nucléaires peuvent être classés en deux principales catégories :

- Leur mécanisme d'action
- Leur distribution subcellulaire en absence de leur ligand.

Les récepteurs nucléaires de type I

Les récepteurs nucléaires de type II

7 Voies de Signalisation

6 Les récepteurs Nucléaires

Les récepteurs nucléaires de type I situés dans le cytosol puis délocalisés dans le noyau

La fixation du ligand sur un récepteur nucléaire de type I initialement situé dans cytosol induit :

1. **La dissociation d'une protéine de choc thermique HSP**
2. **L'homo-dimérisation du récepteur nucléaire**
3. **La translocation du récepteur nucléaire (via un transport actif) du cytoplasme dans le noyau**
4. **La fixation du récepteur nucléaire sur une séquence spécifique de l'ADN appelée élément de réponse à l'hormone.**

récepteurs des **androgènes**, récepteurs **d'œstrogènes**, récepteur des **glucocorticoïdes** et récepteur de la **progestérone**.

7 Voies de Signalisation

6 Les récepteurs Nucléaires

Les récepteurs nucléaires de type II

Quel que soit leur état (ligand fixé ou non fixé), les récepteurs de type II sont toujours maintenus dans le noyau et ils sont fixés sous forme d'hétéro-dimères à l'ADN.

Hormone de la thyroïde

1. **En l'absence de ligand, les récepteurs nucléaires de type II sont souvent complexés à des protéines corépresseurs**
2. **La fixation du ligand sur les récepteurs nucléaires de type II induit : la dissociation des corépresseurs et le recrutement de protéines co-activatrices de la transcription**
3. **Des protéines supplémentaires (dont l'ARN polymérase) sont ensuite recrutées par le complexe [récepteur nucléaire de type II/ADN] pour la transcription de l'ADN en ARN messager.**

7 Voies de Signalisation

6 Les récepteurs Nucléaires

Structure des récepteurs nucléaires

Ils ont une structure globale conservée. Ils sont constitués de 2 domaines :

- **Un domaine de liaison à l'ADN ("DNA Binding Domain"- DBD) sur des séquences d'ADN particulières qui se trouvent à proximité des gènes qu'elles régulent.**

  Ces séquences sont appelées éléments de réponse à l'hormone ("Hormone Responsive Element" - HRE).

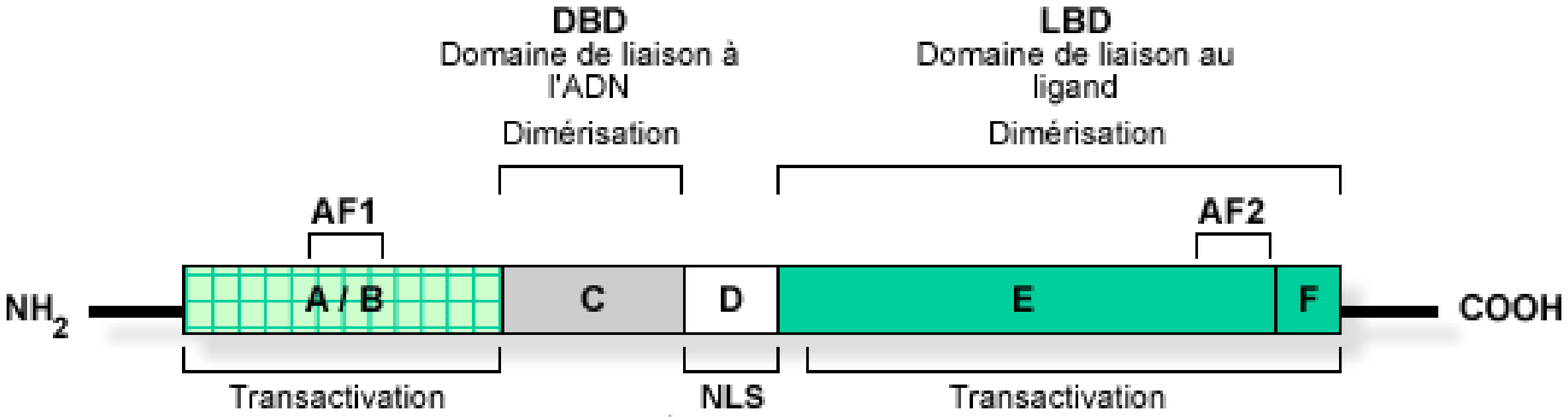
- **Un domaine de liaison au ligand ("Ligand Binding Domain" - LBD).**

  LBD participe aussi à la liaison des cofacteurs du récepteur (Co activateurs et Co répresseurs).

7 Voies de Signalisation

6 Les récepteurs Nucléaires

Structure des récepteurs nucléaires



La région N-terminale (domaine A / B) est la plus variable en ce qui concerne la taille et la séquence en acides aminés.

Il existe une forte homologie de séquence au sein des domaines DBD et LBD , respectivement.

7 Voies de Signalisation

6 Les récepteurs Nucléaires

Structure des récepteurs nucléaires

Le DBD comporte une structure dite en « doigt de zinc ».

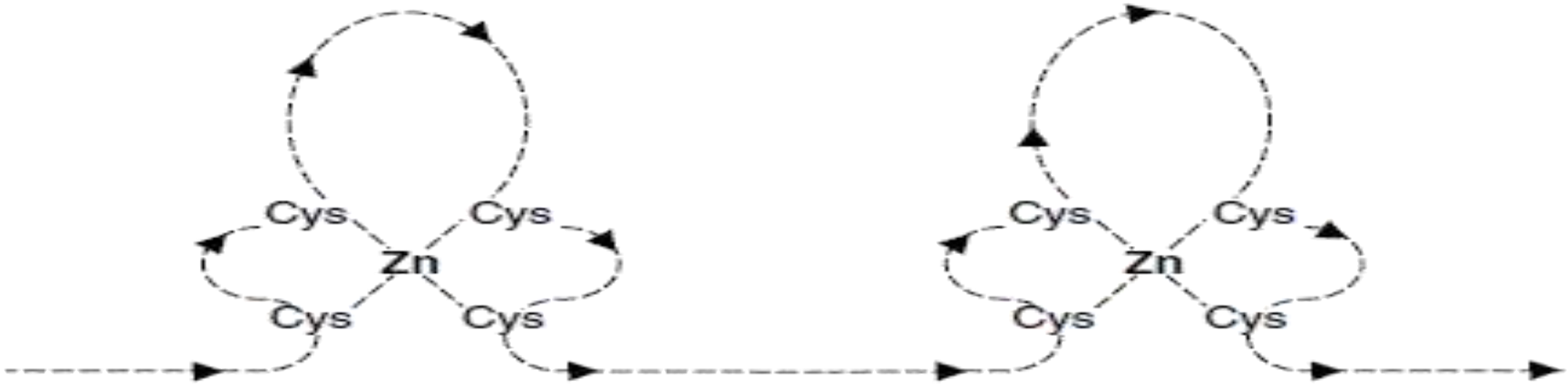


Figure 2 Structure des doigts de zinc du domaine de liaison de l'acide désoxyribonucléique (ADN) (DBD) des récepteurs nucléaires.

7 Voies de Signalisation

6 Les récepteurs Nucléaires

Structure des récepteurs nucléaires

Une fois activés, ces récepteurs se fixent sur l'ADN sous forme d'homo - ou d'hétérodimères.

Les récepteurs nucléaires peuvent être classés en 4 catégories en fonction du type de dimérisation et des séquences d'ADN reconnues.

Les acides aminés impliqués dans la dimérisation des récepteurs se trouvent dans les domaines C et [E / F].

7 Voies de Signalisation

6 Les récepteurs Nucléaires

Mode d'activation des récepteurs nucléaires

Tant que le récepteur n'a pas fixé le ligand, il est dans une conformation inactive car le domaine DBD est bloqué par un complexe protéique inhibiteur.

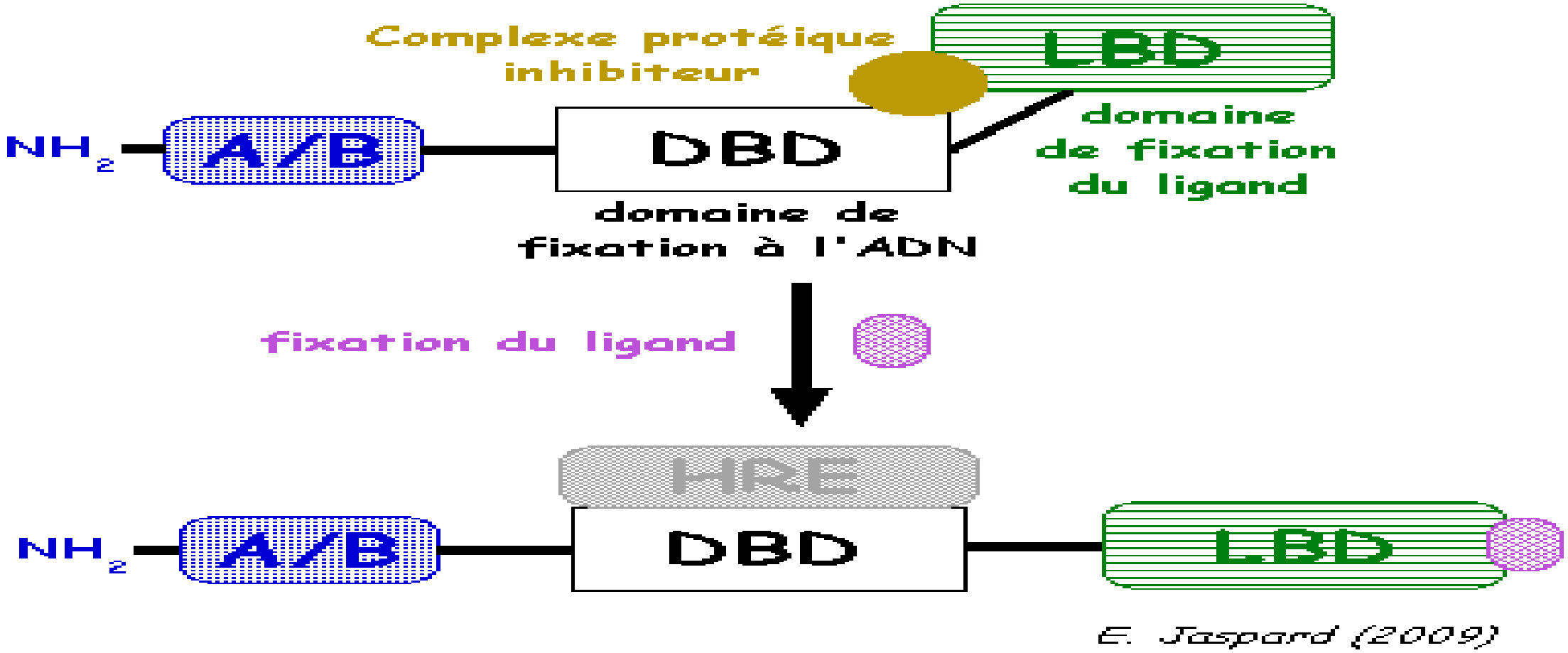
Quand le domaine LBD a fixé le ligand, il change de conformation et l'inhibiteur est relargué.

Le domaine DBD est libre et il se fixe sur la séquence d'ADN spécifique HRE, ce qui induit l'activation de la transcription des gènes.

7 Voies de Signalisation

6 Les récepteurs Nucléaires

Mode d'activation des récepteurs nucléaires



E. Jaspard (2009)

7 Voies de Signalisation

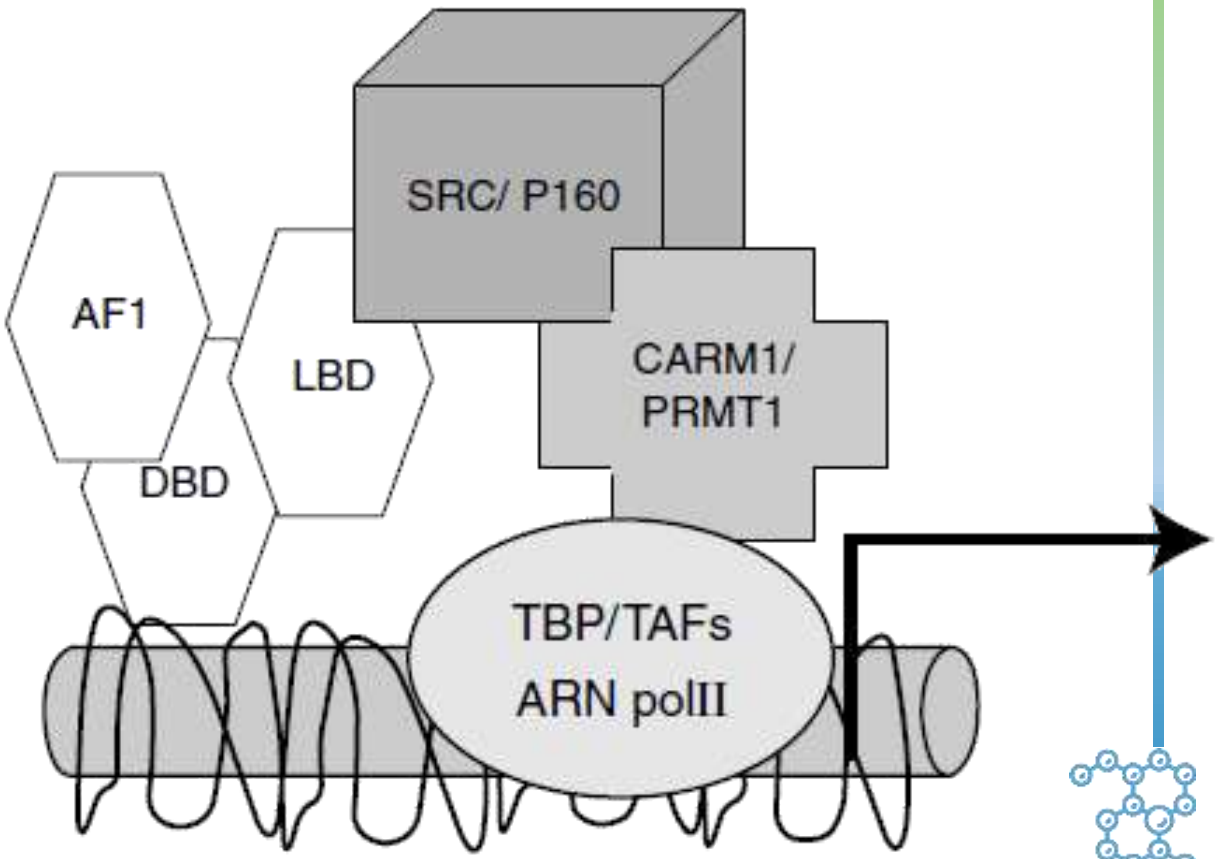
6 Les récepteurs Nucléaires

Mode d'activation des récepteurs nucléaires

Co régulateurs des récepteurs nucléaires

Tableau 3 Corégulateurs des récepteurs nucléaires (d'après[2,6]).

Coactivateurs	Corépresseurs
RIP140	SMRT
SRC-1/NcoA-1	NcoR
TIF2/GRIP-1/SRC-2	REA
P/CIP/RAC3/ACTR/AIB-1/TRAM-1/SRC-3	Calreticulin
CBP/p300	Cyclin D1
TRAPs/DRIPs	HBO1
PGC-1	
CARM-1	
PRIP/ASC-2/AIB3/RAP250/NRC	
GT-198	
SHAP, CoAA, p68, p72	



8

Voies de Signalisation et Pathologie

La communication cellulaire est indispensable à la vie des organismes pluricellulaires.

Les informations transmises d'une cellule à une autre correspondent à six grands types de consignes à exécuter, antithétiques deux à deux :

- **Se reproduire ou se différencier.**
- **Demeurer attaché ou migrer.**
- **Survivre ou mourir.**

8 Voies de Signalisation et Pathologie

Réception du signal

La quantité, la spécificité et l'activité des récepteurs

Cellule réceptrice

Messager Chimique

Hormone

Dégradation et modification

Transport de l'hormone

Cellule émettrice

Biosynthèse de l'hormone

Enzymes

Stockage et sécrétion de l'hormone

Le fonctionnement de chaque glande endocrine est soumis à une régulation interne qui découle des réactions enzymatiques particulières intervenant dans son hormonosynthèse.

Signalisation cellulaire et cancer

La cellule cancéreuse est une cellule génétiquement instable, capable d'explorer les fonctions de l'ensemble du génome et de mettre à profit tout avantage prolifératif ou migratoire pour le sélectionner et le transmettre à sa descendance.

Toutes les voies de signalisation impliquées dans la prolifération et la différenciation, dans l'adhésion et la migration, dans la survie et la mort, pourront servir de support à des altérations oncogéniques.

Signalisation cellulaire et cancer

Ces altérations peuvent précisément faire l'objet d'un ciblage thérapeutique : c'est de cette constatation qu'est né le concept de thérapie ciblée.

8 Voies de Signalisation et Pathologie

Exemple

Différentes isoformes de kinases PI3K et potentielles implications dans des pathologies

Classe I

PI3Kα PI3Kβ PI3Kδ PI3Kγ

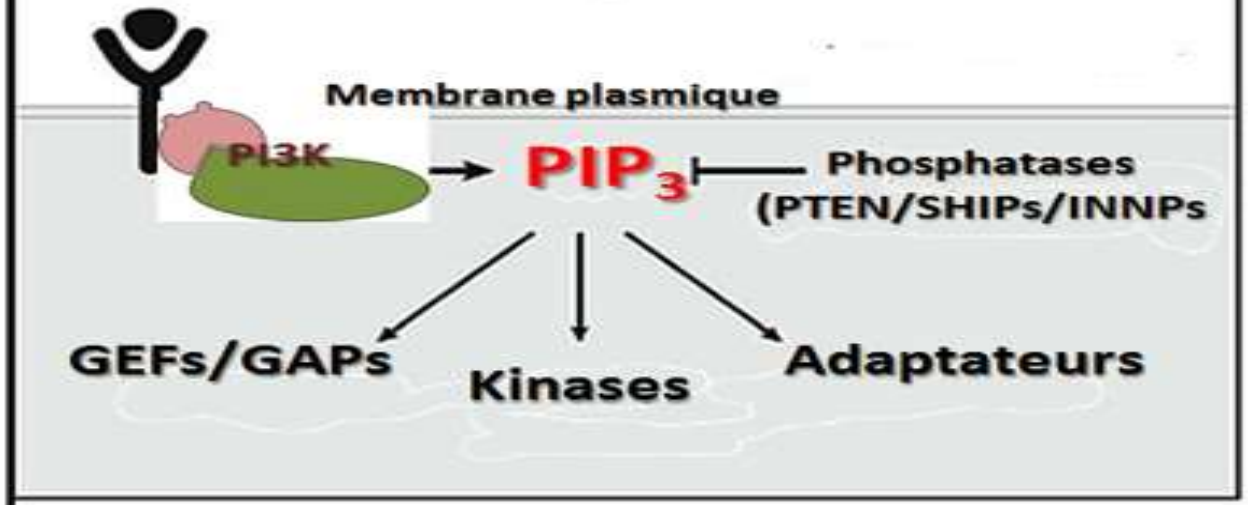
Classe II

PI3K-C2α PI3K-C2β PI3K-C2γ

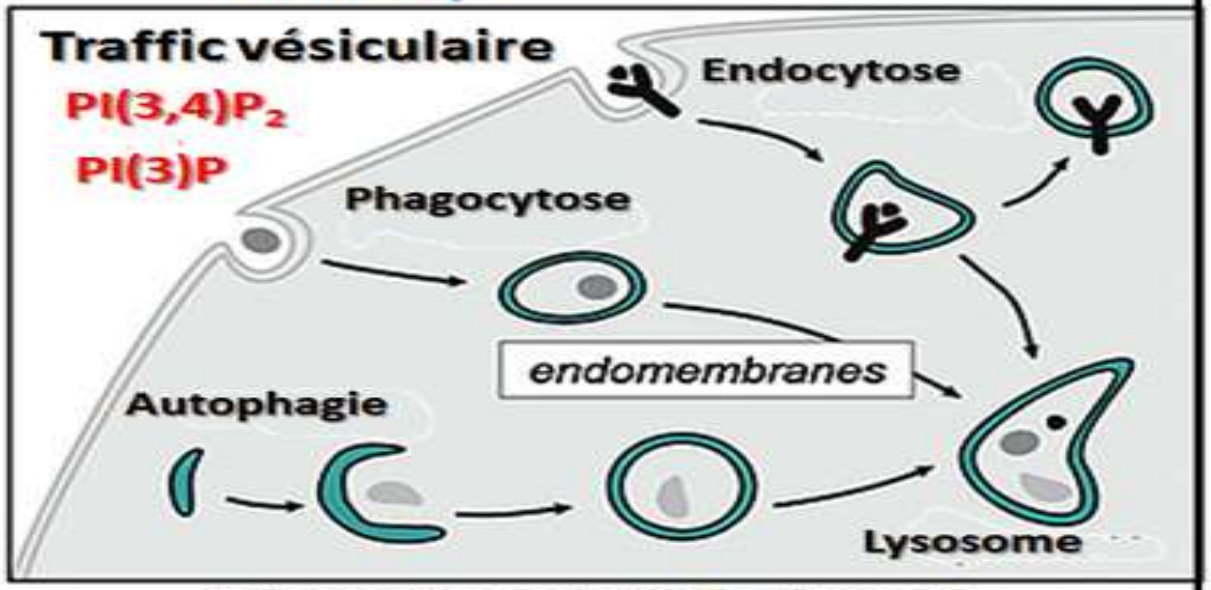
Classe III

Vps34

Transduction du Signal



Traffic vésiculaire



Cancer, la prolifération, les syndromes métaboliques
Thrombose, auto-immunité et inflammation

Informations pathologiques ?

Selon Vanhaesebroeck et al., J Mol Med (2016) 94:5–11

Conclusion

Les organismes supérieurs doivent coordonner un grand nombre d'activités physiologiques telles que:

- ✓ **Métabolisme intermédiaire**
- ✓ **Réponse aux signaux externes**
- ✓ **Croissance cellulaire**
- ✓ **Activité de division cellulaire**
- ✓ **Différenciation et développement :** coordination des programmes d'expression
- ✓ **Motilité cellulaire**
- ✓ **Morphologie cellulaire.**

La vie pour l'homme